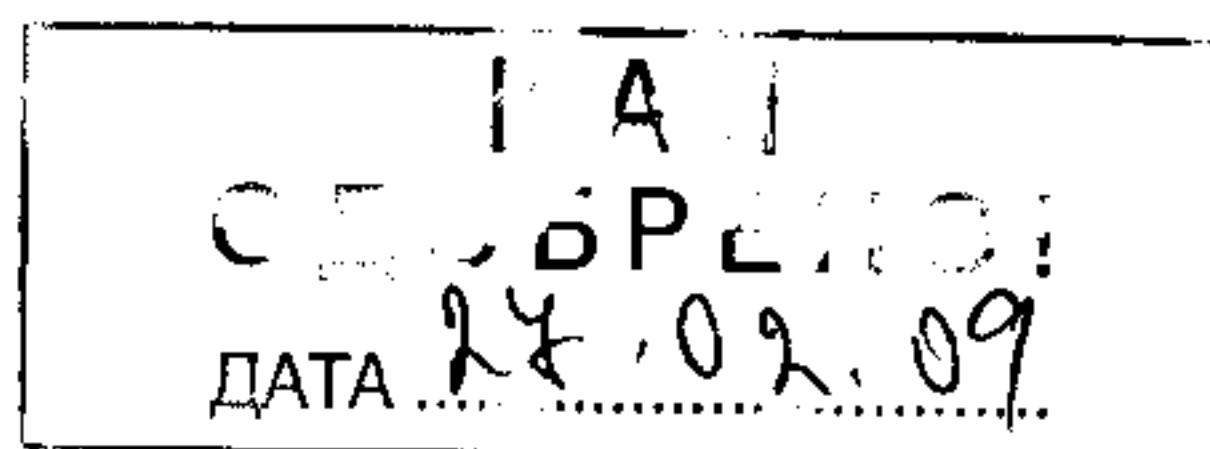


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вореданин 10 mg филм-таблетки
Вореданин 20 mg филм-таблетки
Вореданин 40 mg филм-таблетки

Voredanin 10 mg film-coated tablets
Voredanin 20 mg film-coated tablets
Voredanin 40 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филм-таблетка съдържа: 10 mg, 20 mg или 40 mg аторвастатин (atorvastatin) под формата на аторвастатин калций (atorvastatin calcium).

За пълният списък на ексципиентите, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм-таблетки:

10 mg: Бели, кръгли, двойно изпъкнали, 7 mm филм-таблетки.

20 mg: Бели, кръгли, двойно изпъкнали, 9 mm филм-таблетки.

40 mg: Бели, елипсовидни, двойно изпъкнали, 8,2 x 17 mm филм-таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вореданин се прилага като добавка към промяна в диетата за намаляване на повишени общ холестерол, LDL- холестерол, аполипопротеин В или триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (каквито са синдром на Friedrickson тип IIa и IIb), когато не се наблюдават задоволителни резултати от специална диета или други мерки, различни от лекарственото лечение.

При комбинирана терапия с напр. други лекарствени продукти, редуциращи LDL- холестерола или при получени незадоволителни резултати от други намаляващи общия и LDL-холестерола мерки при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение:

Пациентът трябва да е бил подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета преди приема на Вореданин и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Вореданин. Дозите трябва да се определят индивидуално според основната стойност на LDL-холестерола, целите на лечението и отговора от страна на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Коригирането на дозата трябва да се прави през интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната доза следва да се прилага еднократно и може да се приема по всяко време на деня, с или без храна.

Целта на лечението при пациенти с доказана коронарна болест или други пациенти с повишен риск за исхемия са LDL-холестерол $< 3 \text{ mmol/L}$ (или $< 115 \text{ mg/dL}$) и общ холестерол $< 5 \text{ mmol/L}$ (или $< 190 \text{ mg/dL}$).

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия



Приблизителната доза при повечето пациенти е 10 mg Вореданин на ден. Отговорът към лечението се проявява в рамките на 2 седмици, а максимален отговор обикновено се постига след 4 седмици. Отговорът е дълготраен при продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Първоначалната доза е 10 mg Вореданин дневно. Дозите следва да се определят за всеки пациент и покачват през 4-седмични интервали до 40 mg на ден. Тогава дозата може да се повиши или до максимум 80 mg дневно или да се въвежда 40 mg аторвастатин веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В клинично проучване на 64 пациента, при 46 болни от хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, аторвастатин е приложен в дози до 80 mg. При всички 46 пациенти средното понижение на LDL-холестерола е 21%.

Пациентите с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин в доза 10-80 mg дневно, в допълнение на друго понижаващо липидите в кръвта лечение (напр. други понижаващи LDL-холестерола лекарствени продукти), когато са липсвали адекватни резултати от друго лечение.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Тъй като бъбречните заболявания не се отразяват на плазмените концентрации, нито на ефектите на аторвастатин върху липидите в кръвта, промяна на дозата не се налага.

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността на употребата на препоръчителните дози при пациенти над 70 години са подобни на тези при други възрасти.

Деца и юноши

Употребата от деца трябва да се проследява от специалист.

Данните за приложение на лекарствения продукт при деца са ограничени до малка група пациенти (на възраст между 4-17 години) с тежка абнормна хиперлипидемия, каквато е хомозиготната фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчителната начална доза за тази група е 10 mg аторвастатин дневно. В зависимост от отговора и поносимостта дозата може да се увеличи до 80 mg дневно. Данните относно безопасността с оглед съзряването при тази група не са разглеждани.

4.3 Противопоказания

Вореданин е противопоказан при:

- Пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Пациенти с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на нивата на серумните трансаминази до три пъти над средната горна граница.
- Пациенти с миопатия.
- Бременни или кърмещи жени.
- Жени с детероден потенциал, които не ползват контрацепция.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб



Изследванията на чернодробната функция следва да се направят преди началото на лечението и периодически по време на лечението.

Изследванията на чернодробната функция следва да се направят при наличие на признаци или симптоми на евентуално чернодробно увреждане.

Пациенти, при които се наблюдават повишени трансаминазни нива трябва да се проследяват до възстановяване на нормалните стойности.

В случай на повишение на трансаминазните нива, надхвърлящо трикратно увечиние на средната стойност на горната граница, се препоръчва редуциране или преустановяване на лечението с Вереданин (вж точка 4.8.).

Вереданин следва да се прилага с внимание при пациенти, употребяващи значителни количества алкохол и/или са с анамнеза за чернодробно заболяване.

Ефекти върху скелетните мускули

Аторвастатин, както и останалите инхибитори на HMG-CoA- редуктазата могат много рядко да окажат влияние върху скелетната мускулатура и да причинят миалгия, миозит и миопатия, които да прогресират до рабдомиозит, потенциално фатално състояние, характеризиращо се с повишени стойности на СРК (надвишаващи десетократно горната граница), миоглобинемия и миоглобинурия, водеща до бъбречна недостатъчност.

Преди началото на лечението:

Аторвастатин трябва да се прилага с внимание при предразположени към рабдомиозит пациенти. Нивата на креатинин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват преди началото на лечението със статини в случаи на:

- Бъбречно увреждане
- Хипотирозидизъм
- Анамнеза за генетична миопатия.
- Анамнеза за миопатия във връзка с употреба на статини или фибрати в миналото.
- Чернодробно увреждане и/или злоупотреба с алкохол.
- Пациенти в старческа възраст (70 години и повече). Изискванията за подобно изследване трябва да са съобразени с гореописаното.

При такива случаи рискът от прилагане на лечението следва внимателно да се прецени от гледна точка на евентуални ползи и потенциален риск. Препоръчва се подробно клинично проследяване. Ако стойностите на СРК са значително повишени (надхвърлящи петкратно измерените горни граници), лечението не трябва да се започва.

Изследвания на креатин-фосфокиназата (СРК)

СРК не трябва да се изследва след усилено физическо натоварване или при наличие на каквато и да е възможна причина за повишаването ѝ поради евентуално затрудняване на интерпретацията. При значително повишаване на стойностите на СРК (надхвърлящи петкратно измерените горни граници), изследването трябва да се повтори 5-7 дни за потвърждение.

По време на лечението:

- Значението на своевременното съобщаване на мускулни болки, крампи или умора, особено последвани от неразположение и треска, трябва да се обясни на пациентите.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин стойностите на СРК трябва да се измерват и в случай на значително повишение (надхвърлящи петкратно измерените горни граници), лечението да се преустанови.
- Ако симптомите от мускулите са сериозни или предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се обмисли прекратяване на лечението, дори и стойностите на СРК да не надхвърлят петкратно измерените горни граници.



- Ако симптомите отшумят и стойностите на СРК се нормализират, лечението с аторвастатин или друг статин може да започне, при минимална доза и проследяване отблизо.
- При значително повишаване на стойностите на СРК (надхвърлящи десеткратно измерените горни граници) или поява на рабдомиозит, или при съмнение за рабдомиозит, лечението с аторвастатин следва да се прекрати.

Рискът от рабдомиозит се повишава при едновременна употреба на аторвастатин и лекарства като циклпсорин, еритромоцин, кларитромоцин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемифиброзил, други фибрати и HIV-протеазни инхибитори (вж точка 4.8.).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от настъпване на миопатия при употребата на инхибитори на HMG-CoA-редуктазата се повишава при едновременно приложение на циклпсорин, фибрати, макролидни антибиотици, вкл. еритромоцин, азолни антимикотици или ниацин и много рядко води до поява на рабдомиозит или бъбречна недостатъчност, предизвикана от миоглобинурия. Евентуалните ползи и рискът, предизвикан от едновременното лечение следва сериозно да се обмислят (вж точка 4.4.).

Инхибитори на цитохром P450 3A4: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. Взаимодействия може да настъпят при едновременното прилагане на аторвастатин и инхибитора на цитохром P450 3A4 (напр. циклпсорин, макролидни антибиотици, вкл. еритромоцин и кларитромицин, нефазодон, азолни антимикотици, вкл. итраконазол и инхибитори на HIV-протеазата). Особено внимание се изисква при едновременното приложение на аторвастатин и тези продукти, поради възможност за повишаване на плазмените му нива (вж точка 4.4.).

Еритромоцин, кларитромицин: Едновременното прилагане на аторвастатин 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg четири пъти на ден) или кларитромицин (500 mg два пъти на ден), известни като инхибитори на цитохром P450 3A4, довежда до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин. Кларитромицин повишава максималната концентрация на аторвастатин с 56% и AUC с 80%.

Инхибитори на Р-гликопротеин: Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на Р-гликопротеин. Инхибиторите на Р-гликопротеин (напр. циклпсорин) могат да повишат бионаличността на аторвастатин.

Итраконазол: Едновременното прилагане на аторвастатин 40 mg и итраконазол 200 mg на ден води до трикратно повишение на AUC на аторвастатин.

Протеазни инхибитори: Едновременното прилагане на аторвастатин и протеазни инхибитори, познати като инхибитори на CYP3A4 води до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин.

Сок от грейпфрут: Съдържа един или повече инхибитори на CYP3A4 и може да предизвика повишение на плазмената концентрация на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP3A4. AUC на аторвастатин е повишена с 37% и AUC на активните ортохидроксимаболити намалява с 20,4% след приема на 240 ml сок от грейпфрут. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра на ден в продължение на пет дни) обаче предизвикват 2,5-кратно повишение на AUC на аторвастатин и 1,3-кратно повишение на AUC на активните инхибитори на HMG-CoA-редуктаза (аторвастатин и активни метаболити). Ето защо консумацията на големи количества сок от грейпфрут не се препоръчва по време на лечението с аторвастатин.

Индуктори на цитохром P450 3A4: Ефектът на индукторите на цитохром P450 3A4 (напр. рифампицин или фенитоин) върху аторвастатин не са известни. Възможни взаимодействия с други субстрати на този изоензим не са познати, но следва се вземат предвид в случай на прием



на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, напр. антиаритмици от клас III, вкл. амиодарон.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти:

Гемифиброзил/фибрати: Рискът за аторвастатин-индуцирана миопатия може да се повиши при едновременното прилагане на фибрати. *In vitro* проучвания индицират, че гемифиброзил инхибира глюкоронизирането на аторвастатин и по този начин може да предизвика повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин (вж точка 4.4.).

Дигоксин: Повторното приложение едновременно на дигоксин и аторвастатин 10 mg не влияе на стабилната плазмена концентрация на дигоксин. Тя обаче се повишава с 20% при едновременната употреба на дигоксин и аторвастатин 80 mg дневно. Това взаимодействие се обяснява с инхибирането на Р-гликопротеин мембрано-трансфериращия протеин. Пациентите, лекувани с дигоксин следва да се проследяват внимателно.

Перорални контрацептиви: Едновременното прилагане на аторвастатин и перорални контрацептиви повишава концентрацията на норетистерон и етинил естрадиол. Това повишение трябва да се вземе под внимание при определянето на дозите на пероралните контрацептиви.

Колестипол: Плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити намалява (прибл. 25%) когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Липидемичните ефекти, обаче, са по-големи когато аторвастатин и колестипол се прилагат съвместно в сравнение със самостоятелния прием на лекарството.

Антиациди: Едновременното прилагане на аторвастатин и перорални антиацидни течни форми, съдържащи магнезиеви и алуминиеви хидроксиди намалява плазмената концентрация на аторвастатин с близо 35%, като понижението на LDL-холестерола обаче не се променя.

Варфарин: Едновременната употреба на аторвастатин и варфарин предизвиква минимално намаление на протромбиновото време през първите дни на лечението, но се възстановява до нормално в рамките на 15 дни. Независимо от това, пациентите, получаващи варфарин трябва да се проследяват внимателно при добавянето на аторвастатин към тяхната терапия.

Феназон: Едновременната употреба на аторвастатин и феназон след известно време оказва лек или незабележим ефект върху клирънса на феназон.

Симетидин: При проучване на взаимодействието на симетидин и аторвастатин не са наблюдавани взаимодействия.

Амлодипин: Едновременната употреба на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg не повлиява фармакокинетичните свойства на аторвастатин при steady state.

Други лекарствени продукти: В рамките на клинични проучвания не са установени клинично значими взаимодействия при прилагането на аторвастатин с антихипертензивни или хипогликемични средства.

4.6 Бременност и кърмене

Вореданин е противопоказан при бременност и кърмене. Жени с детероден потенциал следва да ползват ефективни контрацептиви по време на лечение.

Безопасността при употребата на аторвастатин при бременност и кърмене не са изследвани.

При проучвания върху животни се съобщава, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори могат да повлияят ембрионалното и феталното развитие. Съзряването на малките при плъхове се забавя и пост-наталната преживяемост намалява след въвеждане на аторвастатин на майката при дози,



по-високи от 20 mg/kg/ден. При плъхове концентрацията на аторвастатин и активните му метаболити е сходна в плазмата и млякото. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в майчиното мляко при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно аторвастатин да оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежеланите реакции, които могат да се очакват, са симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт, вкл. запек, метеоризъм, диспепсия, коремна болка, които обикновено отшумяват при продължително лечение. По-малко от 2% от пациентите са изключени от клинични проучвания във връзка с нежеланите реакции от аторвастатин.

Следният списък от нежеланите реакции се основава на резултати от клинични проучвания и пост-маркетингови доклади.

Очакваната честота на събития е както следва: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($\geq 1/10000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяност, парестезии, хипестезии.

Нечести: Периферна невропатия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Тинитус.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Запек, метеоризъм, диспепсия, гадене, диария.

Нечести: Анорексия, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, пруритус.

Нечести: Уртикария.

Много редки: Ангиоедем, булозни ерупции (вкл. еритема мултоформе, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия, артралгия.

Нечести: Миопатия.

Редки: Миозит, рабдомиозит.

Нарушения на ендокринната система

Нечести: Алоpecia, хипер- и хипогликемия, панкреатит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, гръдна болка, болки в гърба, периферен едем.

Нечести: Неразположение, наддаване на тегло.

Нарушения на имунната система

Чести: Свръхчувствителност.

Много редки: Анафилаксия.



Хепато-биларни нарушения

Редки: Хепатит, жълтеница.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Импотентност.

Психични нарушения

Чести: Безсъние.

Нечести: Амнезия.

Проучвания:

Съобщава се за повишаване на серумните трансаминази при пациенти, получаващи аторвастатин едновременно с други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза. Тези промени са най-често леки и преходни и преустановяване на лечението не се налага. Клинично значимо повишение на серумните трансаминази (надвишаващи трикратно средните стойности на горната граница) се наблюдава при 0,8% от пациентите, получаващи аторвастатин. Тези повишения са дозо-зависими и са отминали при всички пациенти.

При клинични проучвания е наблюдавано повишение на креатин-фосфокиназата (СРК) (надвишаващи трикратно средните стойности на горната граница) при 2,5% от пациентите, получаващи аторвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза. Стойности, надвишаващи десетократно горната граница на средните стойности са наблюдавани при 0,4% от пациентите, получаващи аторвастатин (вж точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Вореданин. В случай на предозиране пациентът следва да се лекува симптоматично и се препоръчват подкрепящи мерки, при необходимост. Трябва да се следи чернодробната функция и стойностите на серумната СРК. Поради прекомерното свързване с плазмените белтъци не се очаква хемодиализата да повлияе значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА:

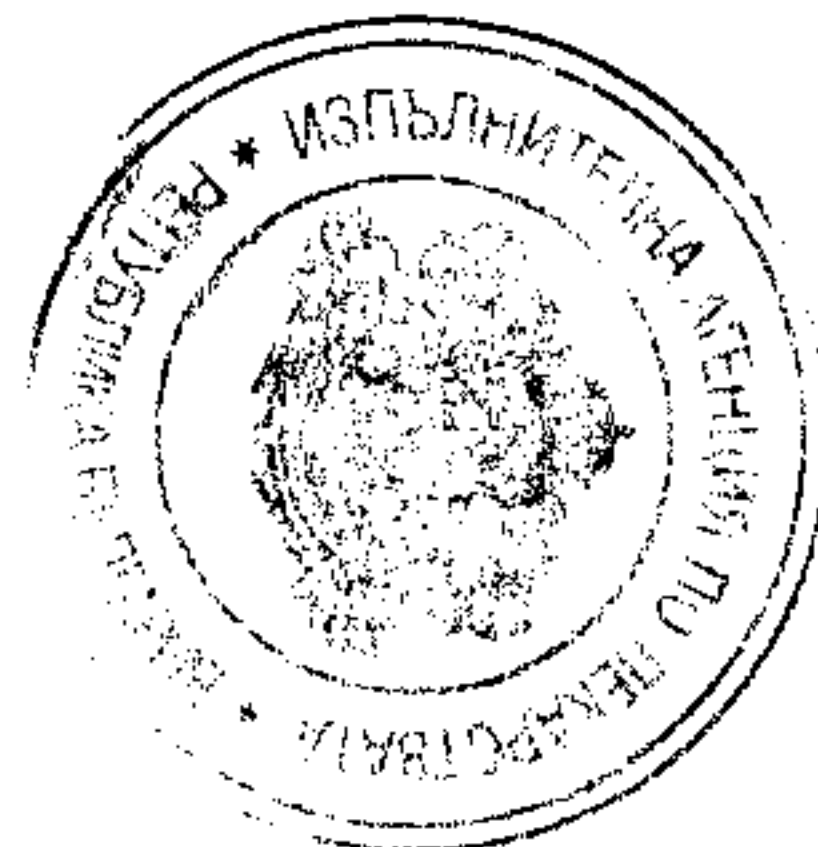
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, АТС код: С 1 А А 05.

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, скоростоопределящ ензим, отговорен за превръщането на 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzymeA в mevalonate, прекурсор на стеролите, вкл. холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб спадат към VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и се отделят в кръвта, за да бъдат доставени до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се формират от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL.

Аторвастатин намалява холестерола в кръвта и нивата на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA-редуктазата и холестероловия синтез в черния дроб. Аторвастатин също така намалява броя на чернодробните LDL-рецептори върху клетъчната повърхност, което води до улеснено захващане и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин предизвиква съществено и стабилно повишение на LDL-рецепторната активност в съчетание с благотворно повлияване върху качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин значително намалява LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, макар че тази група обикновено не демонстрира отговор към терапия намаляваща липидите в кръвта.



Доказано е, че аторвастатин не само намалява общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но предизвиква и вариабилно повишение на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 в дозовозивисими проучвания. Тези резултати важат при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, в т.ч. пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет.

Потвърдено е, че понижаването на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от инфаркт и последваща смърт. Проучванията на влиянието на аторвастатин върху честотата на заболяемост и смъртност продължават.

В проучване с проследяване на резултати от профилактиката, Ранни Рекурентни Ишемични Събития при Остър коронарен Синдром (MIRACL) е изследван ефекта от прилагането на аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остра коронарна болест вкл. ангина. Лечението е започнато в рамките на 24-96 часа от постъпването на пациента в болница. Рискът от рехоспитализация поради ангина с ясни признаци на сърдечна исхемия е спаднал с 26% (p=0,018).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Аторвастатин бързо се абсорбира след перорално прилагане; максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига за 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства с повишаване на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след прием на филм-таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на разтвори на аторвастатин. Абсолютната бионаличност е 12%, а системната наличност на активния HMG-CoA-редуктазен инхибитор е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пре-системния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробния first pass метаболизъм.

Разпределение: Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 литра. Аторвастатин е $\geq 98\%$ свързан с плазмените протеини.

Метаболизъм: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P4503A4 до орто- и парахидроскилирани производни и различни продукти на бета-окислението. По-нататък тези вещества се метаболизират чрез глюкуронизация. In vitro инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от орто- и парахидроскилираните производни е еквивалентно на това на аторвастатин. Прибл. 70% от инхибиторната активност към HMG-CoA-редуктазата се дължи на активните метаболити.

Екскреция: Аторвастатин се екскретира първоначално в жлъчката като резултат от чернодробния и/или екстрахепаталния метаболизъм. Не е установено обаче лекарственият продукт да преминава през значителна ентерохепатална рециркулация. Средният елиминационен полу-живот на плазмения метаболизъм на аторвастатин при човека е около 14 часа. Благодарение на активните метаболити плазменият елиминационен полуживот на инхибиторната активност на HMG-CoA-редуктазата е приблизително 20-30 часа.

Особени групи пациенти

Пациенти в старческа възраст: Концентрацията на аторвастатин и активните му метаболити в плазмата е по-висок при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при по-младите, но ефектите върху липидите в кръвта са подобни при двете възрастови групи.

Деца: Липсват фармакокинетични данни за приложение при деца.

Пол: Концентрацията на аторвастатин и активните му метаболити се различават при жените (максималната плазмена концентрация е около 20% по-висока и AUC около 10% по-ниска) в сравнение с тези при мъжете. Тази разлика не е клинично значима и вариациите в ефекта върху кръвните липиди при мъже и жени е незначителна.



Бъбречни нарушения: Бъбречните заболявания не се отразяват на плазмената концентрация и ефектите върху кръвните липиди на аторвастатин и активните му метаболити.

Чернодробно увреждане: Плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити нараства значително ($C_{\max}$ около 16-кратно и AUC 11-кратно) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест. (Childs-Pugh B)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал карциногенен ефект при плъхове. Максималната използвана доза е 63 пъти по-висока от най-високата доза при хора (80 mg/ден) въз основа mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока въз основа на AUC (0-24) стойности, определени на база обща инхибиторна активност. При 2-годишно проучване при мишки случаите на хепатцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женски се увеличават при прилагане на максималната доза, която е 250 пъти по-висока от най-високата доза при хора въз основа mg/kg телесно тегло. Ефектите при мишки са 6 до 11 пъти по-големи въз основа на AUC (0-24). Аторвастатин не демонстрира мутагенен ефект, нито малформации на репродуктивни органи при четири *in vitro* и едно *in vivo* изследвания. При проучвания с животни аторвастатин не засяга фертилитета при мъжките, при прилагане на дози до 175 mg/kg дневно, нито фертилитета при женските при прилагане на дози до 225 mg/kg дневно, и не предизвиква малформации.

5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Калциев карбонат (E170)

Повидон (тип K-30)

Кроскармелоза, натриева сол

Натриев лаурилсулфат

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 6 cP (E 464)

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква каквито и да е специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката



Блистери (OPA-A1-PVC/A1): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 за всички дозировки.

Пластмасови шишета от полиетилен висока плътност (HPDE) с въртяща се капачка от полиетилен ниска плътност (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всички дозировки.

Възможно е някои от изброените видове опаковки да не присъстват в аптечната мрежа.

6.6 Специални предпазни мерки при работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

OZONE LABORATORIES BV

2 Martinus Nijhofflan,

2624 ES Delft

Холандия

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2008

