

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

FARMASTATIN ФАРМАСТАТИН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pharmastatin 10 mg film-coated tablets

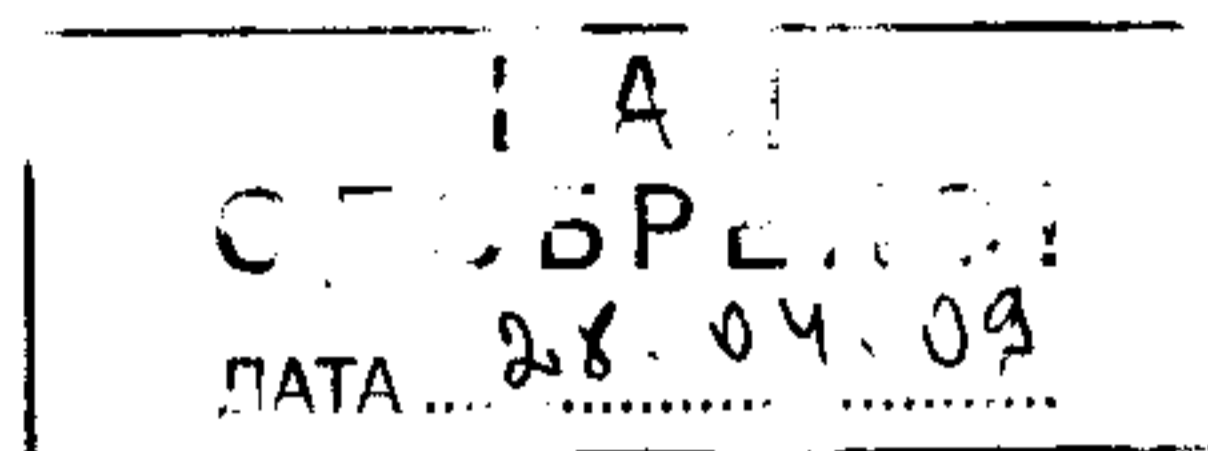
Фармастатин 10 mg филмирани таблетки

Pharmastatin 20 mg film-coated tablets

Фармастатин 20 mg филмирани таблетки

Pharmastatin 40 mg film-coated tablets

Фармастатин 40 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

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

40 mg: бели, овални, двойноизпъкнали, 8.2 x 17 mm, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

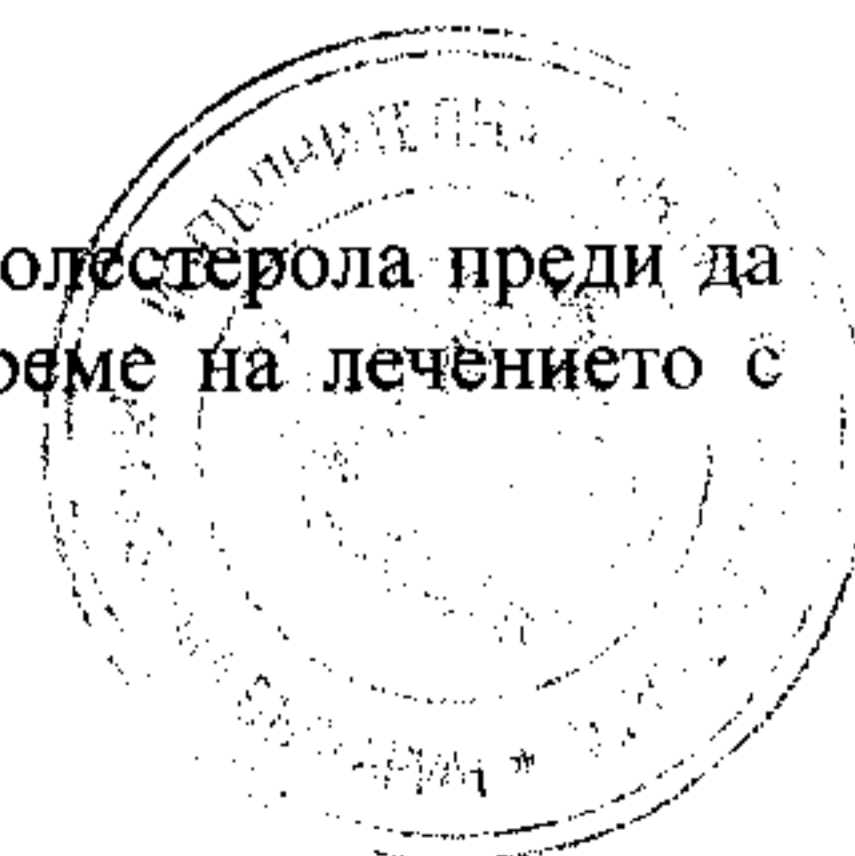
4.1 Терапевтични показания

Фармастатин се използва като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин Б или триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (например Фредриксон тип IIa и IIb), когато не са постигнати задоволителни резултати само със специална диета и други нефармакологични средства.

За комбинирана терапия с други LDL-холестерол понижаващи лекарства или в случай, че не са постигнати задоволителни резултати с други средства за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна семейна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола преди да започне приема на Фармастатин и трябва да продължи с диетата по време на лечението с



Фармастатин. Дозите трябва да се определят индивидуално според изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и терапевтичния отговор.

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

При лечение на пациенти с потвърдена коронарна болест или пациенти с повишен риск от исхемична болест на сърцето целта е достигане на стойности LDL-холестерол < 3 mmoles/l (или < 115 mg/dl) и общ холестерол < 5 mmoles/l (или < 190 mg/dl).

Първична хиперхолестеролемиа и комбинирана (смесена хиперлипидемия)

Подходящата доза за повечето пациенти е 10 mg Фармастатин дневно. Терапевтичният отговор се проявява в срок от 2 седмици, а максимален ефект се постига в рамките на 4 седмици. Терапевтичният ефект се поддържа при дългосрочно лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

Началната доза е 10 mg Фармастатин дневно. Дозите се определят индивидуално за всеки пациент и се повишават през интервал от 4 седмици до достигане на 40 mg Фармастатин дневно. След това дозата може или да се повиши до максимум 80 mg Фармастатин дневно или да се приема 40 mg веднъж дневно аторвастатин в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна семейна хиперхолестеролемиа

В клинично изпитване с участието на 64 пациенти, от които 46 с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg. За тези 46 пациенти LDL-холестеролът се е понижил средно с 21%.

Пациентите с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са приемали дози от 10-80 mg дневно в допълнение към други липидопонижаващи лекарствени продукти (например други лекарства за понижаване на LDL-холестерола), когато не е получен адекватен терапевтичен отговор с други лекарства.

Пациенти с увредена бъбречна функция

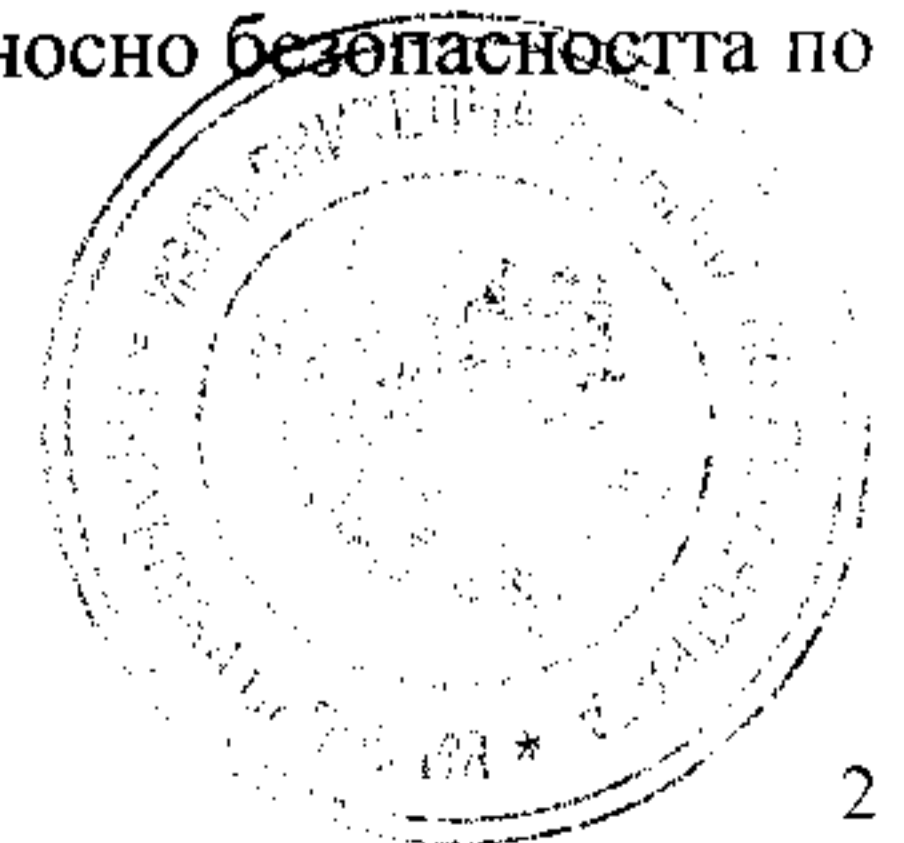
Бъбречните заболявания не се отразяват върху плазмената концентрация, нито върху ефекта на аторвастатин върху липидите в кръвта, затова не е необходимо да се прави корекция на дозата.

Пациенти в напреднала възраст

Ефикасността и безопасността на препоръчаните дози при пациенти над 70-годишна възраст са сходни с тези при другите възрастни пациенти.

Деца и юноши

Употребата на този лекарствен продукт при деца трябва да става под лекарско наблюдение. Опитът от приложението на аторвастатин при деца е ограничен до една малка група пациенти (на възраст между 4-17 години) с тежка, патологична хиперлипидемия като например хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Препоръчаната начална доза за тази група е 10 mg аторвастатин дневно. В зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта, дозата може да се увеличи до 80 mg дневно. Няма оценка на информацията относно безопасността по отношение на зрелостта на пациентите в тази група.



4.3 Противопоказания

Употребата на Фармастатин е противопоказана при:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с активно бъбречно заболяване или необяснимо постоянно повишаване на нивата на серумните трансаминази, като това повишение е три пъти повече от средната горна граница.
- Пациенти с миопатия
- Бременни и кърмачки
- Жени в детородна възраст, които не използват контрацептиви.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб

Необходимо е да се правят функционални изследвания на черния дроб преди започване на лечението и периодично по време на лечението. Чернодробни функционални изследвания трябва да се правят, ако се наблюдават признаци или симптоми на възможно увреждане на черния дроб. Пациенти с повишени нива на трансаминазата трябва да се мониторира до отшумяване на патологията. В случай, че нивата на трансаминазата се повишат повече от три пъти над средната горна граница, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Фармастатин. (виж т. 4.8)

Фармастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат предишни чернодробни заболявания.

Мускуло-скелетни ефекти

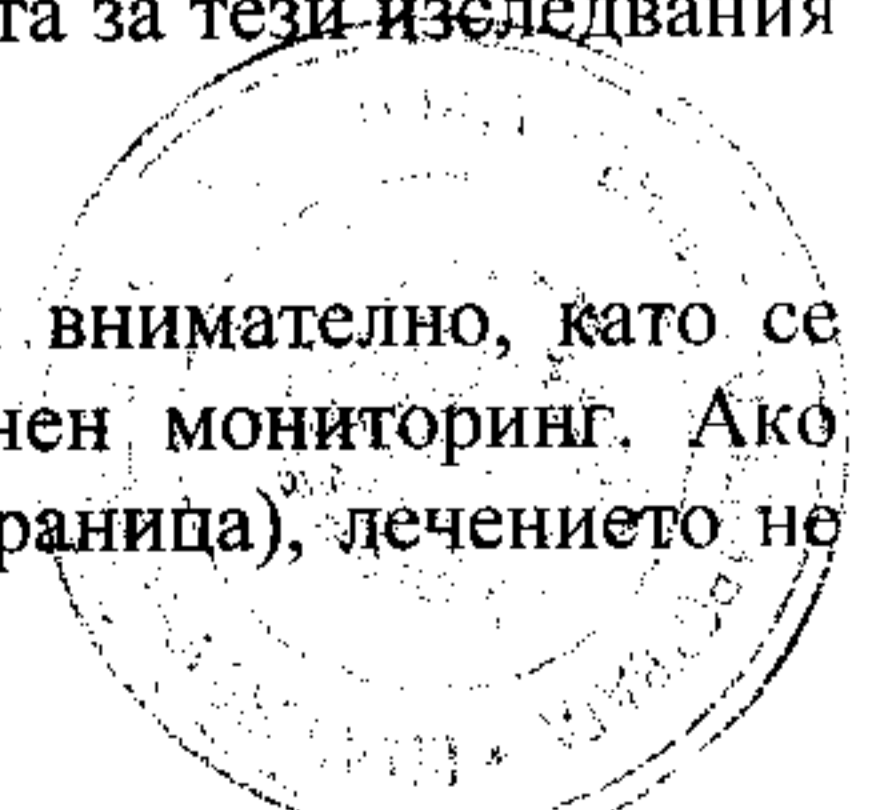
Аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, може само в редки случаи да окаже въздействие върху скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, която да се развие в рабдомиолиза – едно потенциално фатално състояние, характеризиращо се с повишени стойности на СРК (повече от десет пъти над измерената горна граница), миоглобинемия и миоглобинурия, която може до предизвика бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението:

Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се измерват преди започване на лечение със статини в случай на:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Анамнеза за генетична миопатия
- Анамнеза за миопатия във връзка с предишна употреба на статини или фибрати
- Чернодробно увреждане и/или злоупотреба с алкохол
- Пациенти в напреднала възраст (70 години и повече). Изискванията за тези изследвания ще се оценяват във връзка с горното.

В тези случаи свързаният с лечението риск трябва да се обмисли внимателно, като се прецени съотношението риск-полза. Препоръчва се пълен клиничен мониторинг. Ако стойността на СРК е значително повишена (пет пъти над горната граница), лечението не трябва да започва.



Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)

СРК не трябва да се измерва след тежко физическо натоварване или при наличие на някаква друга обяснима причина за повишена СРК, тъй като в такъв случай се затруднява разчитането на резултатите. Ако стойността на СРК е значително повишена (повече от пет пъти над горната граница), изследването трябва да се повтори след 5-7 дни за потвърждение на резултата.

По време на лечението:

- Необходимо е да се обясни на пациентите колко е важно да съобщават веднага за миалгия, крампи или умора, особено ако са последвани от неразположение и повишена температура.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечение с аторвастатин, стойностите на СРК трябва да се измерват и в случай на значително повишение (пет пъти над горната граница), лечението трябва да бъде преустановено.
- Ако мускулните симптоми са тежки или предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се помисли за прекратяване на лечението, макар и стойностите на СРК да не са пет пъти повече от горната граница.
- Ако симптомите отшумят и стойностите на СРК се върнат на нормата, може да се помисли за продължаване на лечението с аторвастатин или друг статин при минимална дозировка и стриктен мониторинг.
- Ако възникне значително повишаване на стойностите на СРК (десет пъти над горната граница) или рабдомиолиза, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати.

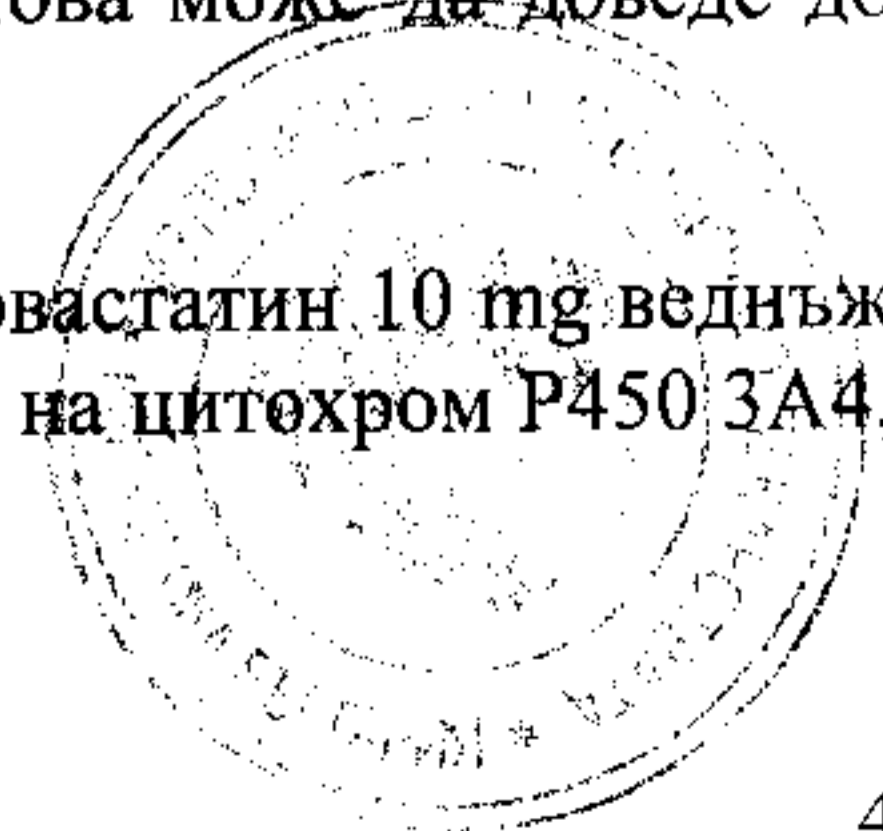
Рискът от рабдомиолиза се увеличава при едновременната употреба на аторвастатин с лекарства като например циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати и HIV-протеазни инхибитори (виж т.4.5 и т. 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от настъпване на миопатия по време на употребата на НМГ-СоА- редуктазни инхибитори се засилва при едновременното приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици включително еритромицин, противогъбични азоли или ниацин и много рядко води до рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурия. Необходима е внимателна преценка на съотношението полза-риск свързано с едновременното лечение (виж т. 4.4)

Инхибитори на цитохром P450 3A4: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. Взаимодействия могат да настъпят при едновременно приложение на аторвастатин и инхибитор на цитохром P450 3A4 (например циклоспорин, макролидни антибиотици включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови противогъбични, в това число итраконазол и HIV-протеазни инхибитори). Необходимо е специално внимание при едновременно приложение на аторвастатин с тези продукти, защото това може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин (виж също т. 4.4).

Еритромицин, кларитромицин: Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg два пъти дневно) – познати инхибитори на цитохром P450 3A4,



води до по-високи плазмени концентрации на аторвастатин. Кларитромицин повишава с 56% C_{max} на аторвастатин и с 80% AUC.

Р-глюкопротеин инхибитори: Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на Р-глюкопротеин. Р-глюкопротеин инхибиторите (например циклоспорин) могат да увеличат бионаличността на аторвастатин.

Итраконазол: Едновременната употреба на аторвастатин и протеазни инхибитори, познати като инхибитори на CYP3A4 води до повишени плазмени концентрации на аторвастатин.

Сок от грейпфрут: Съдържа един или повече инхибитори на CYP3A4 и може да доведе до повишени плазмени концентрации на лекарствата, метаболизирани от CYP3A4. AUC на аторвастатин се повишава с 37%, а AUC на активния ортохидрокси метаболит се понижава с 20.4% след приема на 240 ml сок от грейпфрут . Приемът на голямо количество сок от грейпфрут (повече от 1.2 литра на ден в продължение на пет дни) води до 2.5 пъти увеличение на AUC при аторвастатин и 1.3 пъти увеличение на AUC при активните HMG-Co A редуктазни инхибитори (аторвастатин и активни метаболити). По тази причина не се препоръчва консумация на сок от грейпфрут по време на лечение с аторвастатин.

Цитохром P450 3A4 индуктори: Ефектите на цитохром P450 3A4 индуктори (например рифампицин или фенитоин) върху аторвастатин не са известни. Възможните взаимодействия с други субстрати на този изоензим не са известни, но трябва да се вземат под внимание при лекарства с тесен терапевтичен индекс, например антиаритмици клас III, включително амиодарон.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти:

Гемфиброзил/фибрати: Рискът от миопатия индуцирана от аторвастатин може да се засили при едновременно приложение на фибрати. Проучвания *in vitro* показват, че гемфиброзил блокира глюкуронирането на аторвастатин и затова може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин (виж също т. 4.4).

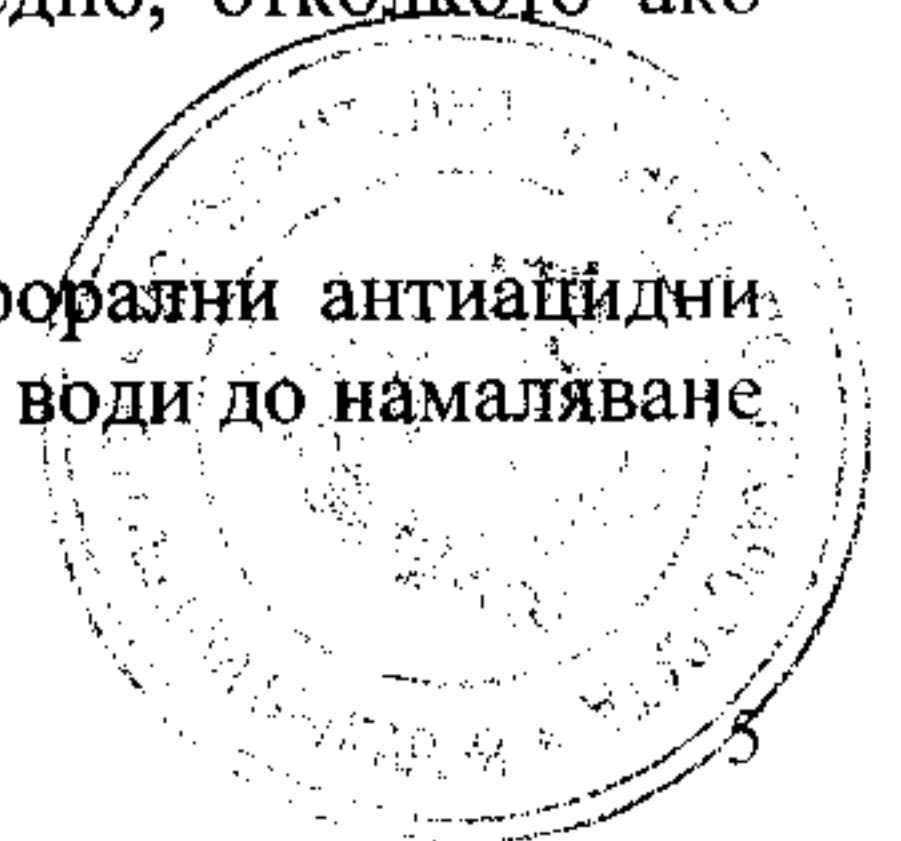
Дигоксин: Многократното приложение на дигоксин и аторвастатин 10 mg едновременно не повлиява плазмените концентрации на дигоксин в равновесно състояние. Концентрацията на дигоксин, обаче, се повишава с 20% при едновременна употреба на дигоксин и аторвастатин 80 mg дневно. Това взаимодействие може да се обясни чрез инхибиране транспортния протеин на Р-глюкопротеин .

Лекуваните с дигоксин пациенти трябва внимателно да бъдат мониториранни.

Орални контрацептиви: Едновременната употреба на аторвастатин и орални контрацептиви увеличава концентрацията на норетистерон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определят дозите на оралните контрацептиви.

Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити намаляват, когато колестипол се прилага заедно с аторвастатин. Липидемичните ефекти, обаче, са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото ако всяко лекарство се прилага самостоятелно.

Антиацидни средства: Едновременната употреба на аторвастатин и перорални антиацидни средства в течна форма съдържащи магнезиеви и алуминиеви хидроксида, води до намаляване



на плазмените концентрации на аторвастатин с около 35%; снижението на LDL-холестерола не се променя.

Варфарин: Едновременната употреба на аторвастатин и варфарин води до слабо намаляване на протромбиновото време през първите дни на лечението, но до 15 дни то се връща към нормални стойности. Все пак пациентите, които приемат варфарин, трябва да бъдат под контрол, когато към лечението им се прибави аторвастатин.

Феназон: Едновременната употреба на аторвастатин и феназон в продължение на известно време води до слаби или невидими ефекти върху клирънса на феназон.

Циметидин: В едно проучване за взаимодействия, проведено с циметидин и аторвастатин, не са наблюдавани взаимодействия.

Амлодипин: Едновременната употреба на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg не оказва ефект върху фармакокинетичните свойства на аторвастатин в равновесно състояние.

Други лекарствени продукти: В клинични проучвания не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато аторвастатин се прилага заедно с антихипертензивни или хипогликемични средства.

4.6 Бременност и кърмене

Фармастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да използват ефикасни контрацептивни мерки по време на лечението.

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

Изпитвания с животни показват, че HMG-CoA редуктазни инхибитори могат да окажат ефект върху ембрионалното и фетално развитие. Ембрионалното развитие на плъх е било забавено, а постнаталната преживяемост намалена след прилагане на аторвастатин на майката в дози над 20 mg/kg/ден. При плъхове концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна в плазмата и млякото. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в човешкото мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

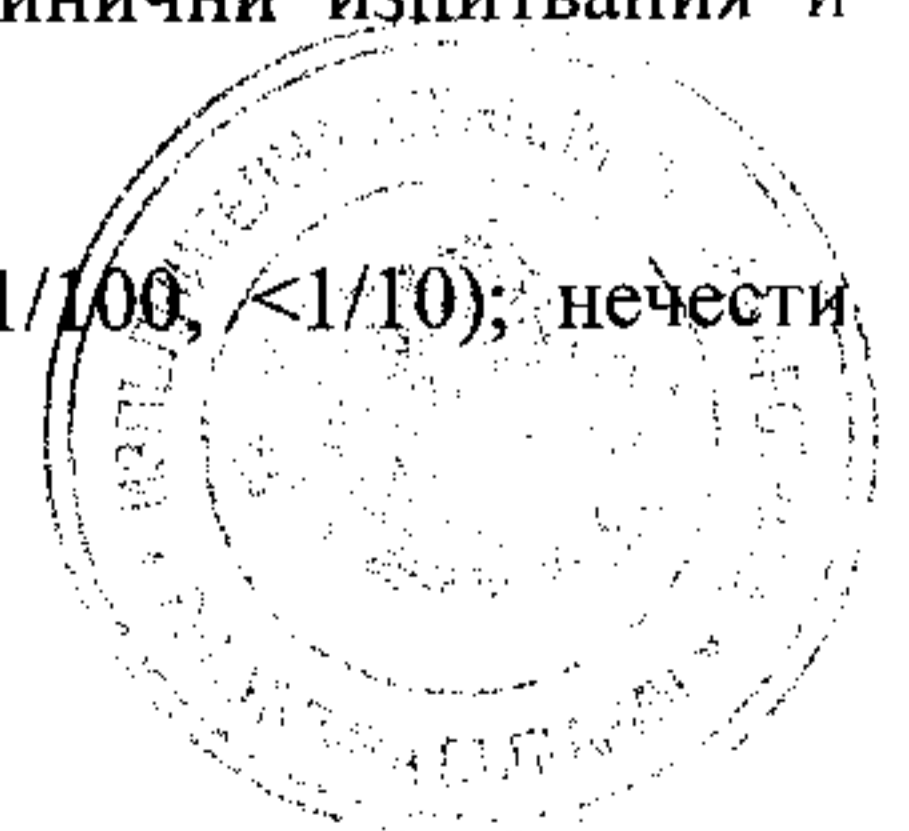
Аторвастатин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани реакции, които могат да се очакват, са симптоми свързани с храносмилателната система, включващи констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка, като тези симптоми обикновено отшумяват при продължително лечение. По-малко от 2% от пациентите са отпаднали от клинични изпитвания поради странични ефекти свързани с приема на аторвастатин.

Следният списък с нежелани реакции е базиран на резултати от клинични изпитвания и постмаркетингови съобщения.

Нежеланите реакции се групират по честото както следва: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); много редки ($< 1/10.000$).



Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: тромбоцитопения

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, парестезия, хипоестезия

Нечести: периферна невропатия

Ушни и лабиринтни нарушения:

Нечести: шум в ушите

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: анорексия, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкана:

Чести: обрив, сърбеж

Нечести: уртикария

Много редки: ангиоедем, булозни ерупции (включително еритема мултиформе, синдрома на Steven-Johnsons и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: миопатия

Редки: миозит, рабдомиолиза

Ендокринни нарушения:

Нечести: алопеция, хипер- или хипогликемия, панкреатит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора, болки в гърдите, болки в гърба, периферен оток

Нечести: неразположение, повишаване на телесното тегло

Нарушения на имунната система:

Чести: свръхчувствителност

Много редки: анафилактиксис

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит, холестатична жълтеница

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: импотентност

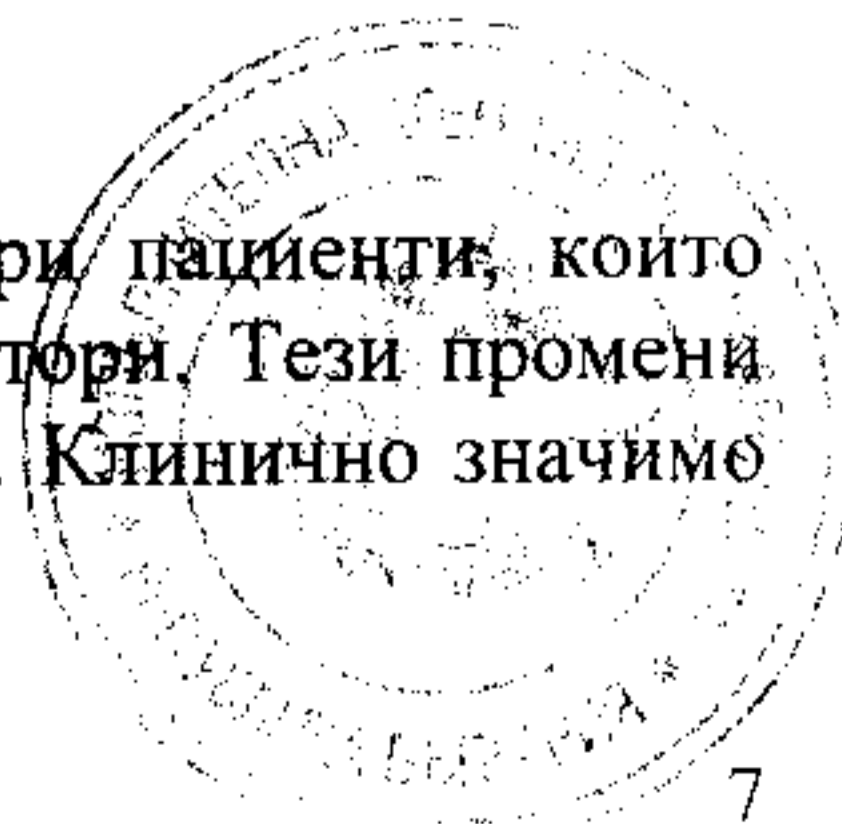
Психични нарушения:

Чести: безсъние

Нечести: амнезия

Лабораторни изследвания:

Има съобщения за повишени стойности на серумните трансминази при пациенти, които приемат аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори. Тези промени най-често са леки и преходни, без да налагат прекратяване на лечението. Клинично значимо



повишение в стойностите на серумните трансминази (три пъти над средните стойности на горната граница) е наблюдавано при 0.8% от пациентите на аторвастатин. Тези завишения са дозозависими и отшумяват при всички пациенти.

В клинични изпитвания се наблюдава завишени стойности на креатин фосфокиназата (СРК) (три пъти над средните стойности на горната граница) при 2.5% от пациентите на аторвастатин, подобно на други НМG-CoA редуктазни инхибитори. Стойности десет пъти над средните стойности на горната граница са наблюдавани при 0.4% от пациентите на аторвастатин (виж т. 4.4).

4.9 Предозиране

Няма конкретно лечение в случай на предозиране с Фармастатин. В случай на предозиране лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат поддържащи мерки. Чернодробната функция трябва да се следи, както и стойностите на серумния СРК. Поради екстензивното свързване с плазмените протеини, хемодиализата не се очаква да засили значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: НМG-CoA редуктазни инхибитори, АТС код: С 10 А А 05

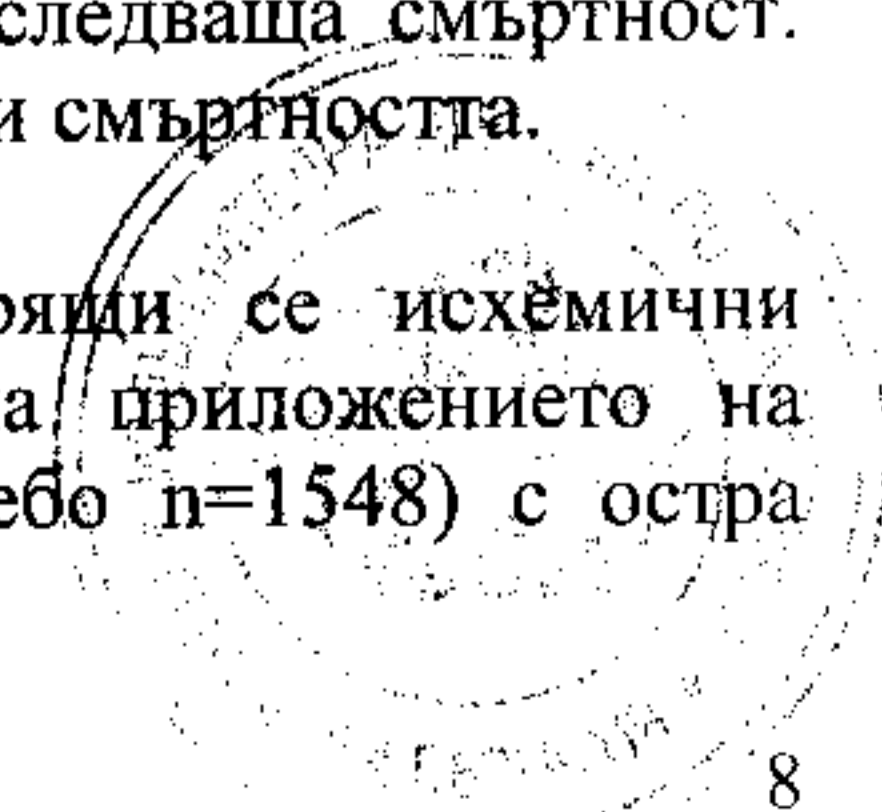
Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на НМG-CoA редуктазата – ензим, който е отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат - прекурсор на стероли, в това число и на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се инкорпорират във VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и се отделят в кръвта за пренос до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се формира от VLDL и се катаболизира основно чрез LDL рецептор с висок афинитет.

Аторвастатин понижава образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин води до значително и дълготрайно повишаване на LDL-рецепторната активност заедно с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин намалява значително LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия - група пациенти, които обикновено не се влияят от липидопонижаващи средства.

Аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицериди (14-33%), но е установено, че той води до променливи повишения на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 в дозозависимо изпитване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, не фамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, в това число пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че като понижава нивото на общия холестерол, LDL-холестеролът и аполипопротеин В намалява риска от сърдечносъдови инциденти и последваща смъртност. Продължават изпитвания за ефекта на аторвастатин върху заболяванията и смъртността.

В едно профилактично проучване MIRACL относно ранни повтарящи се исхемични инциденти при остри коронарни синдроми, е направена оценка на приложението на аторвастатин 80 mg при 3.086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остра



коронарна болест, включително ангина пекторис. Лечението е започнало 24-96 часа след постъпване на пациента в болница. Рискът от повторно приемане в болница поради ангина пекторис с изразени симптоми на исхемична болест на сърцето е бил значително намален с 26% ($p=0.018$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След перорално приложение, аторвастатин се абсорбира бързо и максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига след 1-2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след прием на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин под форма на разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активния HMG-CoA редуктазен инхибитор е около 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или на метаболизъм на първо преминаване в черния дроб.

Разпределение: Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Свързването на аторвастатин с плазмените протеини е $\geq 98\%$.

Метаболизъм: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидация. Тези съединения се метаболизират след това чрез глюкурониране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Екскреция: Аторвастатин се екскретира основно в жлъчката след чернодробен и екстрахепатален метаболизъм. Лекарственият продукт изглежда, обаче, че не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният полуживот на плазмения метаболизъм на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Поради активните метаболити полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е около 20-30 часа.

Специални популации

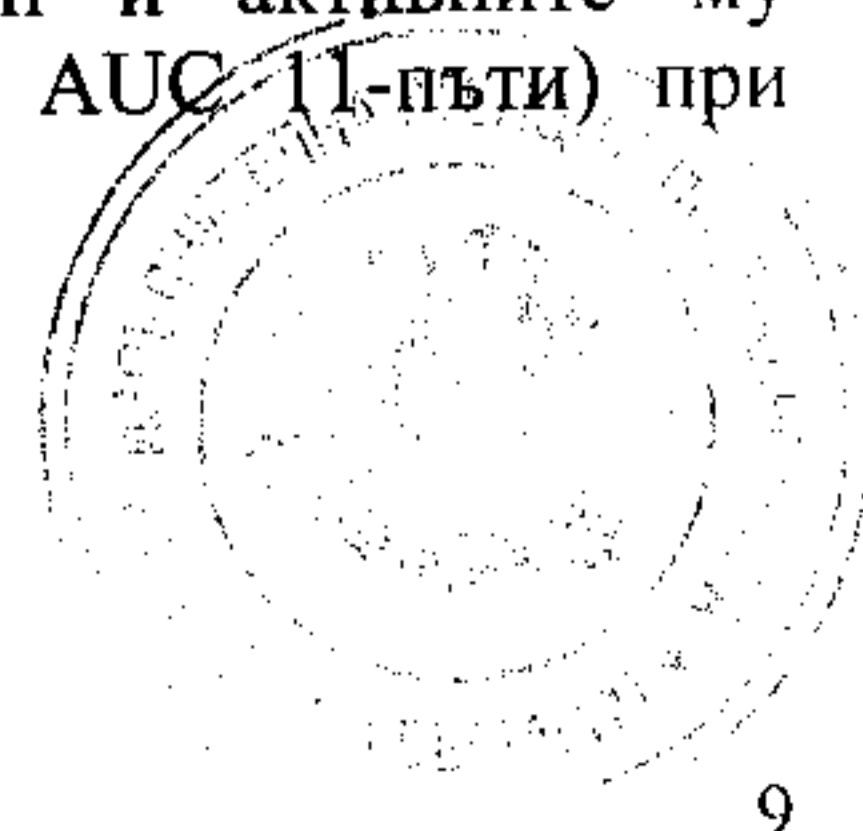
Пациенти в напреднала възраст: Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е по-висока при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при по-млади, а ефектите по отношение на липидите в кръвта са сходни в двете възрастови групи.

Деца: Няма фармакокинетични данни при деца.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити се различават при жените (максималната плазмена концентрация е с около 20% по-висока и с около 10% по-ниска за AUC) и тези при мъжете. Тази разлика не е клинично значима и няма значима разлика между мъже и жени между ефектите по отношение на липидите.

Бъбречно увреждане: Бъбречните заболявания не влияят върху плазмените концентрации, нито върху ефекта по отношение на липидите на аторвастатин и активните му метаболити.

Чернодробно увреждане: Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити се повишават значително (C_{max} приблизително 16-пъти и AUC 11-пъти) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Childs-Pugh B).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е канцерогенен при плъхове. Максималната използвана доза е била 63 пъти по-висока от най-високата доза за хора (80 mg/ден) на база mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока на база AUC (0-24) стойности определена от общата инхибиторна активност. В едно 2-годишно проучване при мишки, случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските са се увеличили при максимални дози, които са били 250 пъти по-високи от най-високата доза при хора на база mg/kg телесно тегло. Ефектите върху мишки са били 6 до 11 пъти по-големи на база AUC (0-24). В четири *in vitro* проучвания и едно *in vivo* аторвастатин не показва мутагенен ефект или малформации на репродуктивните органи. В изпитвания с животни е установено, че аторвастатин не оказва влияние нито върху мъжкия фертилитет при дози до 175 mg/kg/ден, нито върху женския фертилитет при дози до 225 mg/kg/ден и не води до малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E 421)

Целулоза, микрокристална

Калциев карбонат (E 170)

Повидон (тип К-30)

Кроскармелоза натрий

Натриев лаурилсулфат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 6 сР (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

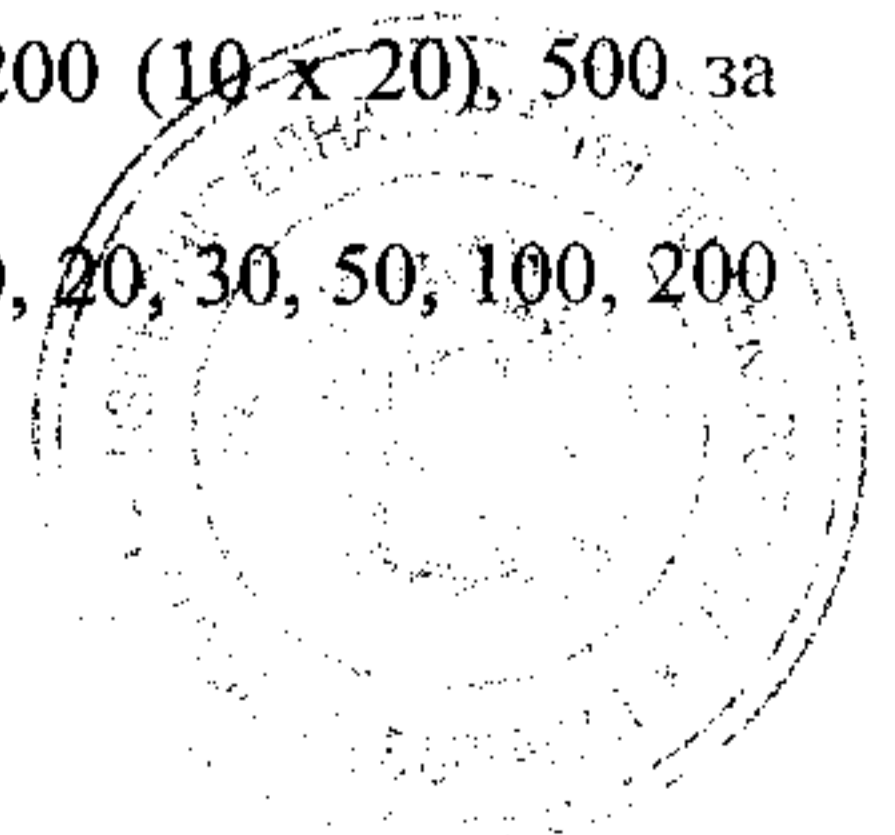
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

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

Пластмасови бутилки (HDPE) с предпазна капачка с щракване (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всички опаковки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Medis ehf.
Reykjavíkurvegi 78
IS-220 Hafnarfjörður
Исландия**

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2009

