

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin-1A Pharma, 10 mg, tabletki powlekane
Atorvastatin-1A Pharma, 20 mg, tabletki powlekane
Atorvastatin-1A Pharma, 40 mg, tabletki powlekane
Atorvastatin-1A Pharma, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Tabletki 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Tabletki 40 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Tabletki 80 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki 10 mg

Jasnożółte, cętkowane, błyszczące, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „HLA 10” po jednej stronie, o średnicy 7,2 mm.

Tabletki 20 mg

Jasnożółte, cętkowane, błyszczące, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „HLA 20” po jednej stronie, o średnicy 9,2 mm.

Tabletki 40 mg

Jasnożółte, cętkowane, błyszczące, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „HLA 40” po jednej stronie, o średnicy 11,2 mm.

Tabletki 80 mg

Jasnożółte, cętkowane, błyszczące, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „HLA 80” po jednej stronie, o długości 19,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorvastatin-1A Pharma jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym z hipercholesterolemią rodzinną (wariant heterozygotyczny) lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia jest niewystarczająca.

Atorvastatin-1A Pharma jest również wskazany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u dorosłych z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie korygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Atorvastatin-1A Pharma pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i pozostawać na tej diecie w trakcie leczenia.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od początkowych stężeń LDL-C, celu terapeutycznego i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się produktem Atorvastatin-1A Pharma w dawce 10 mg raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczna staje się widoczna w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Odpowiedź ta utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna

Dawka początkowa produktu Atorvastatin-1A Pharma wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie i zwiększać co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można albo zwiększyć do maksimum 80 mg na dobę, albo zastosować atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę razem z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Ilość dostępnych danych jest ograniczona (patrz punkt 5.1).

Dawka atorwastatyny u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną wynosi od 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub w przypadku, gdy takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

W badaniach profilaktyki pierwotnej stosowano dawkę 10 mg/dobę. W celu osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL zgodnych z aktualnymi wytycznymi może być konieczne podawanie większych

dawek.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawki atorwastatyny nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Atorvastatin-1A Pharma należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie produktu Atorvastatin-1A Pharma jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanych dawek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia

Stosowanie produktu leczniczego w populacji pediatrycznej powinno być prowadzone tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży. Stan pacjentów należy poddawać systematycznej weryfikacji w celu oceny postępów leczenia.

U pacjentów w wieku 10 lat i starszych zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę i może być zwiększona do 20 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać, biorąc pod uwagę indywidualną reakcję pacjenta na leczenie i tolerancję. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dawek większych niż 20 mg (co odpowiada około 0,5 mg/kg mc.) są ograniczone.

Ograniczone jest również doświadczenie dotyczące dzieci w wieku od 6 do 10 lat (patrz punkt 5.1). Stosowanie atorwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat nie jest wskazane.

Dla pacjentów tej grupy wiekowej bardziej odpowiednie mogą być produkty lecznicze w innej postaci farmaceutycznej i (lub) w innej mocy.

Sposób stosowania

Atorvastatin-1A Pharma przeznaczony jest do podawania doustnego. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się naraz; można ją podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Atorvastatin-1A Pharma jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub z utrzymującym się, niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (3 razy przekraczającym górną granicę wartości uznanych za prawidłowe - GGN),
- w okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Próby czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonać u pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjentów,

u których zwiększy się aktywność aminotransferaz, należy obserwować do czasu ustąpienia tych nieprawidłowości. Gdyby zwiększenie aktywności aminotransferaz większe niż 3-krotność górnej granicy normy utrzymywało się, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Atorvastatin-1A Pharma (patrz punkt 4.8).

Atorvastatin-1A Pharma należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Badanie SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu)

Analiza *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), wykazała częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie, która rozpoczęła przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko notowano zwłaszcza u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym przed badaniem. U pacjentów z uprzednim udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę nie jest określony, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może postępować do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej CK (>10 x GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Przed leczeniem

Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rhabdomyolizy. Aktywność kinazy kreatynowej należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących sytuacjach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne zaburzenia mięśni w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia statyną lub fibratem w wywiadzie
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu
- podeszły wiek (>70 lat). Konieczność pomiaru aktywności CK należy rozważyć w zależności od występowania innych czynników predysponujących do rhabdomyolizy.
- możliwość zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (tj. interakcje – patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w stosunku do możliwych korzyści. Zalecana jest także obserwacja stanu klinicznego.

Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli występuje jakakolwiek wiarygodna alternatywna przyczyna zwiększonej aktywności CK, gdyż interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania bólów mięśniowych, kurczy lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenie należy przerwać.

- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi ≤ 5 x GGN.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie atorwastatyną trzeba przerwać, jeśli aktywność CK zwiększy się znacząco klinicznie (>10 x GGN) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy atorwastatyna stosowana jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu, takimi jak silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny, ezetymibu, telaprewiru lub typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastąpienie tych leków alternatywnym (nieprowadzącym do interakcji) sposobem leczenia.

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o rozwoju martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po leczeniu niektórymi statynami. IMNM charakteryzuje się utrzymującym się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, nieustępującym mimo odstawienia statyny.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie wymienionych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyść i ryzyko skojarzonego leczenia. U pacjentów, którzy otrzymują inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w razie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego podczas leczenia kwasem fusydowym można rozważyć czasowe wstrzymanie stosowania atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w odniesieniu do rozwoju dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza długotrwałego, opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny (jako klasa leków) zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą wdrożenia formalnego leczenia. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono stanowić podstawy do przerwania leczenia statynami. Należy monitorować stan kliniczny pacjentów obarczonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) i kontrolować u nich wartości parametrów biochemicznych, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np. transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko takie może również wiązać się z jednoczesnym stosowaniem atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywoływać miopatię, tj. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz tabela 1 i szczegółowe informacje niżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itp.). Jeśli leczenie skojarzone atorwastatyną i wymienionymi produktami leczniczymi jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że amiodaron i werapamil hamują aktywność CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atorwastatyną może spowodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny i odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Obserwacja stanu klinicznego pacjenta zalecana jest po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (tj. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Na skutek podwójnego mechanizmu interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ryfampicyny, gdyż opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany, więc jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy u pacjentów uważnie monitorować skuteczność leczenia.

Inhibitory transportera białek

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności leczenia (patrz tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego leczenia, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny konieczną do osiągnięcia celu leczniczego i odpowiednio monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może się zatem zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednak wpływ hipolipemizujący był większy, gdy oba leki stosowano jednocześnie niż gdy podawano każdy z nich osobno.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kwasem fusydowym. Podobnie, jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano zdarzenia dotyczące mięśni, w tym rabdomiolizę, podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane czasowe zawieszenie leczenia atorwastatyną.

Kolchicyna

Wprawdzie nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kolchicyną, ale notowano przypadki miopatii po jednoczesnym zastosowaniu obu produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność, przepisując atorwastatynę z kolchicyną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększało się nieznacznie. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych przewlekle warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę powodowało niewielkie skrócenie (o około 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powracał do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Wprawdzie istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi notowano bardzo rzadko, jednak u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny należy oznaczać czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie odpowiednio często na początku leczenia w celu upewnienia się, że nie ma znaczących zmian wartości tego wskaźnika. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, pomiary można przeprowadzać w odstępach zwykle stosowanych u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. U pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiąże się z krwawieniami lub zmianą czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowej przeprowadzono tylko u dorosłych. Nieznany jest zakres interakcji u dzieci i młodzieży. Podczas stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów należy brać pod uwagę wymienione wyżej interakcje u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	↑ 9,4-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną

(od dnia 14. do 21.)			jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	↑ 7,9-krotna	Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc. na dobę, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotna	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4-krotna	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5. do 7. dnia, zwiększona do 400 mg BID w dniu 8.), w dniach 4-18 podane 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3-krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotna	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotna [^]	Bez specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	↑ 51%	Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów po rozpoczęciu stosowania lub po zmianach dawek diltiazemu.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	↑ 33% [^]	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	↑ 18%	Bez specjalnych zaleceń
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	↓ <1% [^]	Bez specjalnych zaleceń
Lek zobojętniający w zawieszynie, zawierający wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35% [^]	Bez specjalnych zaleceń
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Bez specjalnych zaleceń
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się jednoczesne podawanie
Ryfampicyna 600 mg OD, 5	40 mg SD	↓ 80%	

dni (dawki rozdzielone)			atorwastatyny i ryfampicyny i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-krotna	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. W trakcie jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka dobową atorwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg.

& Dane pokazane jako x-krotna zmiana przedstawiają prosty stosunek wartości uzyskanej podczas jednoczesnego podawania do wartości uzyskanej dla samej atorwastatyny (tj. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe różnice w stosunku do samej atorwastatyny (tj. 0% = brak zmiany).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność CYP3A4 i mogą zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie wartości AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie wartość AUC dla atorwastatyny i AUC dla składników aktywnych (atorwastatyny i metabolitów).

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny.

Zwiększenie przedstawiono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”.

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Bez specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 7 dni	Bez zmian	Bez specjalnych zaleceń.

10 mg, OD, 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg OD, 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	Bez zmian	Bez specjalnych zaleceń.

& Dane wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe różnice w stosunku do samej atorwastatyny (tj. 0% = brak zmiany).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało nieznacznie na klirens fenazonu.

Zwiększenie przedstawiono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”.

OD = raz dziennie; SD = dawka jednorazowa

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie produktu Atorvastatin-1A Pharma w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych atorwastatyny z udziałem kobiet w ciąży. Notowano rzadkie przypadki rozwoju wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny u kobiety w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów na czas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego produktu Atorvastatin-1A Pharma nie należy stosować u kobiet w ciąży, usiłujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie produktem Atorvastatin-1A Pharma należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.3.)

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i w mleku jest zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące Atorvastatin-1A Pharma nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atorvastatin-1A Pharma nie ma istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W bazie danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych atorwastatyny obejmujących 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 otrzymujących atorwastatynę wobec 7311 pacjentów otrzymujących placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Na podstawie danych z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek niżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

Szacowane częstości działań niepożądanych określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosa i gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, osłabienie czucia, zaburzenia smaku, niepamięć

Rzadko: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne

Bardzo rzadko: utrata słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból gardła i krtani, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie, wzdęcie, niestrawność, nudności, biegunka

Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby

Rzadko: zastój żółci

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka na skórze, świąd, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypki pęcherzowe (w tym rumień wielopostaciowy), zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni, bóle stawów, ból kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców

Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, choroba ścięgna, niekiedy powikłana zerwaniem ścięgna

Częstość nieznana: martwicza miopatia o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Niezbyt często: obecność leukocytów w moczu

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zazwyczaj niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Klinicznie istotne (>3 x GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijało u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) występowało u 2,5% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK >10 razy GGN wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Baza danych dotyczących klinicznego bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny obejmuje dane uzyskane od 249 pacjentów pediatrycznych, z których 7 miało mniej niż 6 lat, 14 było w wieku od 6 do 9 lat, a wiek 228 mieścił się w zakresie do 10 do 17 lat.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Na podstawie dostępnych danych można przewidywać, że częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci będzie taka sama, jak u dorosłych. Dotychczasowe doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Podczas stosowania niektórych statyn notowano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- depresja
- wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu Atorvastatin-1A Pharma nie jest dostępne. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności wdrożyć leczenie podtrzymujące. Należy oznaczyć parametry czynności wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza, hemodializa nie zwiększa znacząco klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA.
Kod ATC: C10AA05

Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol obecne w wątrobie są wbudowywane do cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i uwalniane do osocza, w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) powstają z VLDL i katabolizowane są głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i stężenie lipoprotein w surowicy przez hamowanie reduktazy HMG-CoA, a następnie hamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Ponadto zwiększa ona liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątrobowych, dzięki czemu polepsza wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i liczbę cząsteczek LDL. Powoduje znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności receptorów LDL w połączeniu z korzystną zmianą jakościową krążących cząsteczek LDL. Skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie hipolipemizujące.

W badaniu zależności odpowiedzi od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30% do 46%), LDL-C (41% do 61%), apolipoproteiny B (34% do 50%) i triglicerydów (14% do 33%), zwiększając w różnym stopniu stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i apolipoproteiny A1. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną, postaciami hipercholesterolemii nieuwarunkowanymi rodzinnie i mieszaną hiperlipidemią (w tym u pacjentów z cukrzycą insulinozależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Do wielośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem

procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których u 89 rozpoznano rodzinną hipercholesterolemię homozygotyczną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatinę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatiną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatiną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatiną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatiną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatiną (n=249). Jeśli skuteczność atorwastatyny porównano ze skutecznością prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatiną stężenie LDL-C zmniejszało się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±28 mg/dl) do średnio 2,04±0,8 mmol/l (78,9±30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatiną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±26 mg/dl) do średnio 2,85±0,7 mmol/l (110±26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny zwiększało średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna o 5,6%, wartość p nieznamienne statystycznie). W grupie leczonej atorwastatiną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatiną zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% (p<0,0001).

Opisane wyniki uzyskano po zastosowaniu dawki 80 mg, dlatego nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego znaczenie kliniczne tych wyników w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL (ang. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% (p=0,048). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie: placebo 22,2%, atorwastatyna 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8 (Działania niepożądane).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą - ASCOTT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu wzięli udział pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 40 do 79 lat, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów występowały co najmniej 3 z ustalonych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia w wywiadzie, TC:HDL-C > 6 , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) oraz atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=5168) lub placebo (n=5137).

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji ogółem	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006
¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,3 roku.				

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (liczba zdarzeń odpowiednio: 185 vs. 212, p=0,17 oraz 74 vs. 82, p=0,51).

W analizach podgrup wyodrębnionych w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet), korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie na skutek małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Wprawdzie śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienne. Stwierdzono znaczącą leczniczą interakcję między zastosowanym leczeniem atorwastatyną a początkowym leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (choroba wieńcowa zakończona zgonem plus zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszało się istotnie pod wpływem atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ale nie u pacjentów leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę układu krążenia oceniano również w randomizowanym, wielośrodowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, ze stężeniem LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i stężeniem TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów występował co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) lub placebo (n=1410) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony i niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby niedokrwiennej serca, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał serca, niemy zawał serca)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163
¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.				
CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa				

Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku lub początkowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję w odniesieniu do współczynnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo i 61 zgonów w grupie otrzymującej atorwastatynę, p=0,0592).

Nawrót udaru mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) z udziałem 4731 pacjentów po przebyciu w ciągu poprzednich 6 miesięcy udaru mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwienia (ang. TIA) i bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu.

Spośród pacjentów 60% stanowili mężczyźni. Badani (60% mężczyzn) byli w wieku od 21 do 92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie początkowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas podawania placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem udar mózgu) w porównaniu do placebo o 15% (HR 0,85; CI 95%, 0,72-1,00; p=0,05 lub 0,84; CI 95%, 0,71-0,99; p=0,03 po dostosowaniu do czynników wyjściowych). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny vs. 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc* atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała w porównaniu z placebo częstość udaru niedokrwiennego mózgu (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01), ale zwiększała częstość udaru krwotocznego (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebyciu udaru krwotocznym (7/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; CI 95%, 0,84-19,57), zaś ryzyko udaru niedokrwiennego było zbliżone w obu grupach

- (3/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; CI 95%, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytych udarach lakunarnym (20/708 w grupie atorwastatyny vs. 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; CI 95%, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwiennego było u tych pacjentów zmniejszone (79/708 w grupie atorwastatyny vs. 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; CI 95%, 0,57-1,02).
Możliwe, że netto ryzyko udaru jest zwiększone u pacjentów po przebytych udarach lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny vs. 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przebytych udarach krwotocznym. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny vs. 9,1% (64/701) dla placebo w podgrupie pacjentów po przebytych zawałach lakunarnym.

Dzieci i młodzież

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Trwające 8 tygodni otwarte badanie oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo i tolerancję atorwastatyny przeprowadzono u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Do grupy A należało 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera 1. W grupie B znajdowało się 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera ≥ 2 .

Grupa A otrzymywała atorwastatynę w postaci tabletek do żucia w początkowej dawce dobowej 5 mg, a grupa B w postaci tabletek w dawce dobowej 10 mg. Dawkę atorwastatyny można było podwoić, jeśli w ciągu 4 tygodni badania u pacjenta nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C wynoszącego $< 3,35$ mmol/l i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości LDL-C, cholesterolu całkowitego, VLDL-C oraz apolipoproteiny B zmniejszyły się przed upływem 2. tygodnia. U pacjentów, u których podwojono dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie oznaczanych wartości już po 2 tygodniach od zwiększenia dawki. Średnie procentowe zmniejszenie stężeń wskaźników lipidowych było podobne w obu grupach, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali początkową dawkę, czy początkowa dawka została podwojona. Średnio po 8 tygodniach procentowe odchylenie LDL-C i cholesterolu całkowitego od wartości wyjściowych wynosiło, odpowiednio, około 40% i 30%, w całym zakresie ekspozycji.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, po którym następowała otwarta faza badania, 187 chłopców i dziewcząt po okresie pokwitania (w wieku od 10 do 17 lat, średnio 14,1 roku) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 26 tygodni atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47). Po tym czasie przez kolejnych 26 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatynę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie LDL-C wynosiło $\geq 3,36$ mmol/l. Atorwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, LDL-C, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas 26-tygodniowej fazy z podwójnie ślełą próbą. W grupie otrzymującej atorwastatynę średnie stężenie LDL-C wyniosło w tym czasie 3,38 mmol/l (zakres od 1,81 do 6,26 mmol/l) w porównaniu z 5,91 mmol/l (zakres od 3,93 do 9,96 mmol/l) w grupie placebo.

Dodatkowe badanie porównujące atorwastatynę i kolestypol u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazało, że atorwastatyna (n=25) znacząco zmniejszała stężenie LDL-C po 26 tygodniach (p<0,05) w porównaniu z kolestypolem (n=31).

Badania prowadzone z wykorzystaniem procedury „compassionate use” u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym z hipercholesterolemią homozygotyczną) obejmowało 46 pacjentów pediatrycznych leczonych atorwastatyną, której dawkę zwiększano w zależności od uzyskanej

odpowiedzi (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg na dobę). Badanie trwało 3 lata, a stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia atorwastatyną w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków (EMA) odstąpiła od wymogu składania wyników badań atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu hipercholesterolemii heterozygotycznej oraz u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej, złożonej (mieszanej) hipercholesterolemii, pierwotnej hipercholesterolemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Atorwastatyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym: maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin. Wchłanianie zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu z roztworem doustnym. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora HMG-CoA około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa przypuszczalnie jest wynikiem klirensu leku w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i (lub) efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Wiązanie z białkami osocza wynosi $\geq 98\%$.

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 do pochodnych orto- i parahydroksylowanych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Obok innych szlaków metabolicznych, produkty te ulegają dalszym przemianom na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. W warunkach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowane jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej HMG-CoA w krążeniu ogólnym przypisywana jest czynnym metabolitom.

Wydalenie

Po przemianach metabolicznych w wątrobie i (lub) poza wątrobą, atorwastatyna jest wydalana głównie w żółci. Jednak nie wydaje się, aby produkt leczniczy podlegał w istotnym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w wyniku współdziałania czynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych osób dorosłych, natomiast działanie na profil lipidowy było porównywalne w stosunku do stwierdzanego w populacji pacjentów w młodszym wieku.

Dzieci i młodzież

W otwartym, trwającym 8 tygodni badaniu, pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 do 17 lat) w fazie rozwoju wg skali Tannera 1 (n=15) i ≥ 2 (n=24), z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l otrzymywali raz na dobę atorwastatynę, odpowiednio, w postaci tabletek do żucia w dawce 5 mg lub 10 mg bądź w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg. W populacyjnym modelu PK atorwastatyny masa ciała była jedyną istotną zmienną. Wydaje się, że pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży jest zbliżony

do uzyskanego u dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała wg skali allometrycznej. W całym zakresie stężeń atorwastatyny i O-hydroksyatorwastatyny obserwowano stałe zmniejszenie stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego.

Płeć

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różnią się od wartości stwierdzanych u mężczyzn (kobiety: wartości C_{max} większe o około 20%, zaś wartości AUC mniejsze o około 10%). Różnice te nie miały znaczenia klinicznego i nie powodowały klinicznie istotnych różnic pod względem działania na profil lipidów u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Choroba nerek nie wpływa na stężenia w osoczu ani na działanie na profil lipidów atorwastatyny i jej czynnych metabolitów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stężenia w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów zwiększają się znacznie (około 16-krotnie w przypadku C_{max} i 11-krotnie w przypadku AUC) u pacjentów z przewlekłą, poalkoholową chorobą wątroby (B w skali Childa-Pugha).

Polimorfizm SLC1B1

W wychwycie wątrobowym wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do większego ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastrogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i w 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono rakotwórczego działania atorwastatyny u szczurów, jednak większe dawki stosowane u myszy (powodujące 6 do 11 razy większą wartość AUC_{0-24h} niż u ludzi przy zastosowaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Badania na zwierzętach dowiodły, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie działała teratogenicznie, jednak u szczurów i królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic obserwowano toksyczność dla płodów. Zastosowanie u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny powodowało opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Stężenie atorwastatyny w osoczu szczurów jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu laurylosiarczan

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:

 Celuloza mikrokrystaliczna

 Krzemionka koloidalna bezwodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Trometamol

Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Talk
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:

Karmeloza sodowa
Glicerol
Trometamol
Sodu laurylosiarczan
Hydroksyetyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 60, 63, 70, 77, 84, 90, 91, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 10 mg	Pozwolenie nr 17467
Tabletki 20 mg	Pozwolenie nr 17468
Tabletki 40 mg	Pozwolenie nr 17469
Tabletki 80 mg	Pozwolenie nr 17470

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2015 r.