

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin Beximco, 10 mg, tabletki powlekane

Atorvastatin Beximco, 20 mg, tabletki powlekane

Atorvastatin Beximco, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 10 mg zawiera 10 mg atorwastatyny w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 20 mg zawiera 20 mg atorwastatyny w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 40 mg zawiera 40 mg atorwastatyny w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 10 mg zawiera 34,42 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 20 mg zawiera 68,84 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Beximco 40 mg zawiera 137,68 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Atorvastatin Beximco 10 mg to tabletki powlekane o owalnym kształcie, barwy białej lub białawej, obustronnie wypukłe (ok. 3 mm) o gładkiej powierzchni.

Atorvastatin Beximco 20 mg to białe lub białawe tabletki powlekane o okrągłym kształcie, obustronnie wypukłe (ok. 3 mm), o gładkiej powierzchni.

Atorvastatin Beximco 40 mg to białe lub białawe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe (ok. 6 mm), o gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorvastatin Beximco stosowany jest jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL, apolipoproteiny B, triglicerydów i podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona), gdy dieta i inne nefarmakologiczne metody leczenia nie są wystarczająco skuteczne. Atorvastatin Beximco jest również wskazany do stosowania u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w celu obniżenia cholesterolu całkowitego lub cholesterolu LDL jako

leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. aferezę cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjent powinien zastosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Dieta powinna być kontynuowana także w trakcie podawania produktu Atorvastatin Beximco. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od celu leczenia, stężenia cholesterolu-LDL przed rozpoczęciem leczenia i reakcji pacjenta na leczenie. Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Modyfikacji dawki należy dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna to 80 mg atorwastatyny raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Skuteczność obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną reakcję osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie. Modyfikacji dawki należy dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Następnie, w razie braku skuteczności można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg atorwastatyny na dobę lub stosować dawkę 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe (np. kolestypolem).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1). Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy takie sposoby postępowania są niedostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg na dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek atorwastatyny.

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

Zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u osób powyżej 70 lat są podobne do występujących w populacji ogólnej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Hipercholesterolemia:

Stosowanie leku u dzieci powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia. Dla pacjentów w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku u dzieci. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci przyjmujących dawki wyższe niż 20 mg, co odpowiada 0,5 mg/kg, są ograniczone. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6-10 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie jest wskazane.

Stosowanie innych postaci/mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest do podawania doustnego. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Atorvastatin Beximco jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy trzykrotnie przekraczającą górną granicę normy,
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania leku, należy wykonywać badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna

wartość GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Atorvastatin Beximco pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Poziomu Cholesterolu (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

W dokonanej analizie post-hoc typów udarów u pacjentów bez choroby wieńcowej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przemijający atak niedokrwienny), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwiennym lub udarem lakunarnym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia 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 prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (> 10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Przed leczeniem

Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- upośledzenie czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym,
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów,
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak działania niepożądane (patrz punkt 4.5) i specjalne grupy pacjentów, w tym subpopulacje genetyczne (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści i zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym znacznie podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia atorwastatyną

- Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, skurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona znacznie podwyższona (> 5 razy GGN), lek należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie atorwastatyną musi zostać przerwane, jeśli wystąpi znaczne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rhabdomiolizy.

Równoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rhabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory enzymu 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 również wzrosnąć przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny i ezetymibu z tymi produktami leczniczymi. W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie powyższych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy wnikliwie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści wynikających z równoczesnego leczenia. U pacjentów otrzymujących inne leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego nie jest zalecane. W związku z tym należy rozważyć czasowe odstawienie atorwastatyny w trakcie leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na rozwój dzieci (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach, głównie podczas długotrwałego leczenia, opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu niektórych statyn (patrz punkt 4.8). Objawami towarzyszącymi mogą być duszność, kaszel bez odkrztuszania i pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta występuje śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statyną.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Tabletki powlekane Atorvastatin Beximco zawierają laktozę jednowodną. Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem białek transportowych, np.: transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać równoczesnego podawania silnych

inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru etc.). W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil and flukonazol) mogą podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku równoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznan, i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

Inhibitory białek transportowych

Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane w wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rhabdomyolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najniższe dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były razem, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy atorwastatyną i kwasem fusydowym. Tak jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu na rynek zgłaszano poważne problemy dotyczące mięśni, w tym rabdomiolizę podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji jest nieznan. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane tymczasowe odstawienie atorwastatyny.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane leki

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i atorwastatyny (10 mg), stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie wzrosło. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów przewlekle leczonych warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego (o ok. 1,7 sekundy) podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki klinicznie znamiennej interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi. Niemniej jednak, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem stosowania atorwastatyny, jak i odpowiednio często w początkowym okresie jej podawania, aby upewnić się, że nie występują istotne zmiany w jego wartości.

Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go oceniać z częstością, jaka jest zalecana w okresie stosowania pochodnych kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki atorwastatyny lub jej odstawienia. Atorwastatyna nie wywoływała krwawienia lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowych zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci jest nieznan. W przypadku stosowania produktu u dzieci należy uwzględnić powyższe interakcje występujące u pacjentów dorosłych oraz ostrzeżenia podane w punkcie 4.4.

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania innych leków na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny

Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14 do 21)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	↑ 9,4- krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zalecana jest kliniczna obserwacja pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, dawka stabilna	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7- krotnie	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9- krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy stosowaniu dawek atorwastatyny powyżej 20 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4- krotnie	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dnia 5-7, zwiększenie do 400 mg BID w dniu 8), od dnia 5- 18, 30 minut po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9- krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy stosowaniu dawek atorwastatyny powyżej 20 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3- krotnie	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3- krotnie	
Fosamprenawir 700 mg BID/	10 mg OD przez	↑ 2,5-	

Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	4 dni	krotnie	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotnie	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotnie	Brak szczególnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i atorwastatyny nie jest wskazane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie wielkości dawki diltiazemu, zalecana jest odpowiednia obserwacja kliniczna pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33%^	Zalecane jest stosowanie mniejszej dawki maksymalnej i kliniczna obserwacja pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1%^	Brak szczególnych zaleceń.

Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 mL QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35%^	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	W przypadku, gdy nie można uniknąć równoczesnego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.

Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
-----------------------------	----------	------	--

& Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany obrazują prosty stosunek pomiędzy wartością uzyskaną w przypadku leków podawanych równocześnie i wartością uzyskaną dla samej atorwastatyny (np. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnicę względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny

Wzrost przedstawiony jest jako „↑”, spadek jako „↓”

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych równocześnie

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy podawany równocześnie		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni pozostawać pod odpowiednią obserwacją.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Brak szczególnych zaleceń.

& Dane wyrażone w postaci % zmiany reprezentują % różnicę względem atorwastatyny podawanej w monoterapii (tj. 0% = brak zmiany)

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wykazało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Zwiększenie oznaczone jest symbolem „↑”, zmniejszenie -symbolem „↓”

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie atorwastatyny w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzone zostały kontrolowane badania kliniczne dotyczące atorwastatyny u kobiet w ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych w wyniku wewnątrzmacicznej ekspozycji na działanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie w okresie ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tego względu, atorwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie atorwastatyną należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży. (patrz punkt 4.3.)

Laktacja

Nie wiadomo czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka matki. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, kobiety przyjmujące atorwastatynę nie powinny karmić piersią swoich dzieci (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny u kobiet karmiących jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W bazie kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs. 7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek, poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych dla atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją:

bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
rzadkie ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Częste: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadkie: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częste: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częste: hiperglikemia

Niezbyt częste: hipoglikemia, przyrost masy ciała, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt częste: koszmary senne, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: ból głowy.

Niezbyt częste: zawroty głowy, parestezje, hipoestezje, zaburzenia smaku, niepamięć.

Rzadkie: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka:

Niezbyt częste: nieostre widzenie.

Rzadkie: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt częste: szumy uszne.

Bardzo rzadkie: utrata słuchu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częste: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.

Niezbyt częste: wymioty, bóle w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt częste: zapalenie wątroby.

Rzadkie: cholestaza.

Bardzo rzadkie: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt częste: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie.

Rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, dermatoza pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częste: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców.

Niezbyt częste: ból szyi, zmęczenie mięśni.

Rzadkie: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, schorzenia ścięgien, czasem skomplikowane zerwaniem ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadkie: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt częste: złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka.

Badania diagnostyczne:

Częste: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy keratynowej we krwi.

Niezbyt częste: obecność białych krwinek w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

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

Dzieci i młodzież:

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 249 dzieci i młodzieży leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 14 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 228 pacjentów w wieku 10–17 lat.

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częste: bóle brzucha

Badania diagnostyczne:

Częste: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Na podstawie dostępnych danych można się spodziewać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą takie same jak u pacjentów dorosłych. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są ograniczone.

Działania niepożądane zanotowane podczas stosowania niektórych leków zawierających statyny:

- Zaburzenia seksualne,
- Depresja,
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4),
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10AA05.

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę

cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinozależną typu II.

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do udziału w wielośrodkowym, 8-tygodniowym, otwartym badaniu klinicznym z zastosowaniem niezarejestrowanego leku (tzw. badanie compassionate-use) z opcjonalnym rozszerzeniem fazy badania, włączono 335 pacjentów, spośród których u 89 zdiagnozowano homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W grupie 89 pacjentów, średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wynosiło około 20%. W badaniu atorwastatyna podawana była w dawkach do 80 mg na dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study), wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg i standardowego leczenia hipolipemizującego prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniono za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano w trakcie pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (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 atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy porównano skuteczność atorwastatyny do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (np. konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną, stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) do wartości wynoszącej średnio 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30), a w grupie leczonej prawastatyną, stężenie LDL-C zostało zmniejszone z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) do wartości wynoszącej średnio 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) ($p < 0,0001$). Ponadto, atorwastatyna powodowała znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna: -18,4%, $p < 0,0001$), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna: -6,8%, $p < 0,0009$) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna: +5,6%, $p =$ nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił 5,2% ($p < 0,0001$).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki. Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też, znaczenie kliniczne tych wyników z uwzględnieniem pierwotnej oraz wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL, poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna $n = 1\ 538$; placebo $n = 1\ 548$) 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 okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę wydłużało czas do wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone pomyślną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagające hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka o 16% ($p = 0,048$). Działanie to było spowodowane głównie 26% zmniejszeniem częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p = 0,018$). Poziom znamienności statystycznej nie został osiągnięty w żadnym z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych (łącznie: placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40 – 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich

pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 z wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C > 6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano na wysokie.

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

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Redukcja ryzyka bezwzględnego ¹ (%)	Liczba zdarzeń (Atorwastatyna vs Placebo)	Wartość p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36	1,1	100 vs. 154	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20	1,9	389 vs. 483	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29	1,4	178 vs 247	0,0006

¹ W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 roku.
CHD = choroba wieńcowa serca; MI = zawał mięśnia sercowego.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennemu zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$],

czego nie zaobserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428), albo placebo (n=1410) przez okres obserwacyjny, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo- naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego AMI, niemy zawał mięśnia sercowego MI, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37	3,2	83 vs 127	0,0010
MI (zakończony lub niezakończony zgonem AMI, niemy zawał mięśnia sercowego)	42	1,9	38 vs 64	0,0070
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48	1,3	21 vs 39	0,0163

¹ W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 roku.

AMI = ostry zawał mięśnia sercowego; CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, CHD = choroba niedokrwienna serca; MI = zawał mięśnia sercowego, PTCA = przezskórna angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku ani wyjściowego stężenia LDL-C. Stwierdzono korzystną tendencję, jeżeli chodzi o wskaźnik śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną, $p=0,0592$).

Nawracający udar mózgu

W badaniu Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), badano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu u 4 731 pacjentów po przebytych udarze lub przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy bez choroby wieńcowej w wywiadzie. Wśród pacjentów 60% stanowili mężczyźni, wiek uczestników badania wynosił od 21-92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie wyjściowe stężenie LDL było równe 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Średnia wartość LDL-C wynosiła 73 mg/dL (1,9 mmol/L) podczas leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dL (3,3 mmol/L) w grupie otrzymującej placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 lat. Atorwastatyna w dawce 80 mg obniżała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego, zakońzonego lub nie zakońzonego zgonem udaru o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ lub 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ po skorygowaniu o wartości wyjściowe) w porównaniu z placebo. Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z 8,9% (211/2,366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc*, atorwastatyna w dawce 80 mg obniżała częstość występowania udarów niedokrwiniennych (218/2365, 9,2% w por. z 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) oraz zwiększała częstość występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% versus 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) w porównaniu z placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego wzrastało u pacjentów, u których w momencie zakwalifikowania do badania występował wcześniejszy udar krwotoczny w wywiadzie (7/45 dla atorwastatyny oraz 2/48 dla placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko udaru niedokrwieniowego było zbliżone w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny versus 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego wzrastało u pacjentów, u których w momencie zakwalifikowania do badania występował wcześniejszy udar zatokowy w wywiadzie (20/708 dla atorwastatyny versus 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale jednocześnie ryzyko udaru niedokrwieniowego obniżało się u tych pacjentów (79/708 dla atorwastatyny versus 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe jest, że współczynnik netto ryzyka wystąpienia udaru jest podwyższony u pacjentów z przebytych udarem zatokowym, którym podawana jest atorwastatyna w dawce 80 mg/dobę.

Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 15,6% (7/45) dla atorwastatyny w por. z 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów z przebytych udarem krwotocznym. Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 10,9% (77/708) dla atorwastatyny versus 9,1% (64/701) w podgrupie pacjentów z przebytych udarem zatokowym.

Dzieci i młodzież

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat w stadium 1 wg skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat w stadium ≥ 2 wg skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do żucia, a w Kohorcie B- 10 mg na dobę w postaci tabletki. Dopuszczano podwojenie dawki atorwastatyny, jeśli u pacjenta nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C of $< 3,35$ mmol/l w tygodniu 4 i jeśli lek był dobrze tolerowany.

W tygodniu 2 zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B u wszystkich pacjentów. U pacjentów, którym podawano podwojoną dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie już po 2 tygodniach, podczas pierwszej oceny po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie wartości parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego czy pacjenci przyjmowali dawkę początkową czy dawkę podwójną. W tygodniu 8 średnia procentowa zmiana w stosunku do początkowego stężenia LDL-C i TC wynosiła odpowiednio około 40% i 30% w całym zakresie dawkowania.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci i młodzieży w wieku 10 –17 lat

W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym nastąpiła faza otwarta obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników badania przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Następnie wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę przez kolejne 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie atorwastatynę podawano w dawce 10 mg (raz na dobę), a jeśli stężenie LDL-C wynosiło $> 3,36$ mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg. Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL-C wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie atorwastatyny, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

Inne badania przeprowadzone u dzieci i młodzieży

W dodatkowym badaniu atorwastatyny i kolestypolu u pacjentów w wieku 10-18 lat z hipercholesterolemią, wykazano, że atorwastatyna (N=25) powodowała znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C w tygodniu 26 ($p<0,05$) w porównaniu do kolestypolu (N=31).

W badaniu dotyczącym stosowania niezarejestrowanego leku w wyjątkowych wypadkach, u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym homozygotyczną hipercholesterolemią) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na terapię (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na

dobę). W badaniu, które trwało trzy lata uzyskano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniosła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii i u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii złożonej (mieszanej), hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna wiąże się z białkami osocza w $\geq 98\%$.

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i para- hydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i para- hydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią, jednakże atorwastatyna nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.

Dzieci i młodzież:

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu udział wzięły dzieci i młodzież (w wieku 6-17 lat) w stadium 1 wg skali Tannera (N=15) i stadium ≥ 2 wg skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL-C ≥ 4 mmol/l, którym podawano, odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w postaci tabletek do żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne zmniejszenie stężeń cholesterolu LDL-C i całkowitego cholesterolu w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć:

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{\max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Niewydolność nerek:

Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Niewydolność wątroby:

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{\max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

Polimorfizm SLC1B1:

Wychwył do wątroby wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny odbywa się za pośrednictwem transportera OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 istnieje ryzyko większej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (genotyp SLC1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób bez występowania tego wariantu genotypowego (c.521TT). U tych pacjentów istnieje możliwość wystąpienia genetycznie uwarunkowanego zaburzenia wychwyty wątrobowego atorwastatyny. Brak jest danych dotyczących możliwego wpływu na skuteczność leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Stosowanie wysokich dawek atorwastatyny u myszy (skutkujące 6-11-krotnie wyższym narażeniem ogólnoustrojowym w przeliczeniu na $AUC_{(0-24h)}$ osiąganym u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki) skutkowało występowaniem gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic. W 4

testach przeprowadzonych *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka i płodu. Atorwastatyna stosowana u szczurów, królików i psów nie wykazywała wpływu na płodność, ani działania teratogenego, jednak stosowanie dawek toksycznych dla matki wiązało się z działaniem toksycznym u szczurów i królików. Rozwój potomstwa u szczurów był opóźniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano wysokie dawki atorwastatyny. Wykazano, że u szczurów atorwastatyna przenika przez barierę łożyskową. U szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu atorwastatyny i jej metabolitów do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna (E460)
laktoza jednowodna
wapnia węglan (E170)
kroskarmeloza sodowa (E468)
hydroksypropyloceluloza (E 463)
polisorbat 80 (E433)
magnezu stearynian (E572)

wosk Carnauba (E903)

Otoczka tabletki:

Opadry II OY- LS- 38929 (White):
laktozę jednowodną
hypromelozę 15 cP (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
makrogol (E1521)
disodu edetynian
żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/OPA/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierającym 10, 30, 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Beximco Pharma UK Ltd.
102, College Road,
Harrow HA1 1ES,
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO