

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torvazin, 10 mg, tabletki powlekane

Torvazin, 20 mg, tabletki powlekane

Torvazin, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera: 10 mg, 20 mg lub 40 mg atorwastatyny (w postaci soli wapniowej atorwastatyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

10 mg: białe, okrągłe, o średnicy 7 mm, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.

20 mg: białe, okrągłe, o średnicy 9 mm, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.

40 mg: białe, owalne, o wymiarach 8,2 x 17 mm, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Torvazin jest stosowany jako uzupełnienie diety zalecanej w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i trójglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną), (odpowiadającą typowi IIa lub typowi IIb według Fredricksona), w przypadku niezadowalającej odpowiedzi na stosowanie specjalnej diety oraz innych nefarmakologicznych metod leczenia.

Torvazin jest również wskazany w leczeniu skojarzonym np. z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu LDL (np. afereza LDL) oraz jeśli nie uzyskano zadowalających efektów przy stosowaniu innych metod obniżania stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

##### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych, u których ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), jako lek wspomagający w celu korekcji innych czynników ryzyka.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Torvazin pacjent powinien stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu i utrzymywać ją przez cały okres leczenia produktem leczniczym Torvazin.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, celu terapeutycznego oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Modyfikację dawkowania należy przeprowadzać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 80 mg raz na dobę.

#### Pierwotna hipercholesterolemia oraz hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg leku Torvazin na dobę. Reakcję pacjenta na lek obserwuje się w ciągu 2 tygodni leczenia, a maksymalne działanie lecznicze osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Działanie leku utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

#### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg leku Torvazin na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta i modyfikować w odstępach 4-tygodniowych do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można zwiększać dawkę do dawki maksymalnej 80 mg na dobę lub stosować dawkę 40 mg atorwastatyny jeden raz na dobę razem z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1)

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu LDL (np. afereza LDL), albo jeśli inne metody leczenia nie przynoszą zadowalających wyników.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad prewencją pierwotną stosowana dawka wynosiła 10 mg/dobę. W celu uzyskania stężenia LDL- cholesterolu odpowiadającego aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Torvazin należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Torvazin jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

### *Hipercholesterolemia:*

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży powinno być nadzorowane przez lekarza specjalistę w leczeniu hiperlipidemii. Pacjenci powinni być regularnie badani w celu oceny postępów w leczeniu.

Zalecana dawka początkowa atorwastatyny u pacjentów w wieku 10 lat i starszych wynosi 10 mg na dobę, którą następnie można zwiększać do 20 mg na dobę. Zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną odpowiedzią i tolerancją leku u dzieci i młodzieży. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dawek powyżej 20 mg, odpowiadających około 0,5 mg/kg.mc. jest ograniczone.

Doświadczenie u dzieci w wieku od 6 do 10 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Dla tej grupy pacjentów bardziej odpowiednie mogą być postaci leku o innej mocy.

### Sposób podawania

Torvazin przyjmuje się doustnie. Każdą dawkę atorwastatyny przyjmuje się jednorazowo o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Lek Torvazin jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ,
- z czynną chorobą wątroby lub z utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi niewyjaśnionego pochodzenia, 3-krotnie przekraczającą górną granicę wartości prawidłowych,
- w ciąży, karmiących piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania czynności wątroby oraz regularnie monitorować wyniki tych badań w czasie stosowania preparatu. U pacjentów wykazujących jakiegokolwiek objawy zaburzenia czynności wątroby należy przeprowadzić badania kontrolne. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do normalizacji wyników. W przypadku utrzymującego się ponad 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku Torvazin (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku Torvazin u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

#### Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

W analizie post-hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, z niedawno przeżytym udarem mózgu lub atakiem przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych u pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko stwierdzano zwłaszcza u pacjentów z udarem niedokrwinnym lub lakunarnym zawałem mózgu przeżytym przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

U pacjentów z przebyłym udarem niedokrwiennym lub zawałem lakunarnym, stosunek zagrożeń do korzyści nie jest określony, a potencjalne ryzyko udaru niedokrwiennego powinno zostać starannie rozważone przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wywierać wpływ na mięśnie szkieletowe i powodować ból, zapalenie mięśni oraz miopatię, która może doprowadzić do rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomioliza), tj. stanu potencjalnego zagrożenia życia charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością CK (>10-krotnie powyżej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

### Przed rozpoczęciem leczenia

Atorwastatynę należy przepisywać z zachowaniem ostrożności pacjentom z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- wrodzone zaburzenia mięśni w wywiadzie osobistym lub rodzinnym,
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni związane ze stosowaniem statyn lub fibratów,
- upośledzenie czynności wątroby i (lub) nadużywanie alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) powinno się rozważyć konieczność wykonania takich badań w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do rabdomiolizy,
- w przypadku interakcji podczas których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu (patrz punkt 4.5) oraz w przypadku szczególnych grup pacjentów, w tym podgrup genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem potencjalnych korzyści z leczenia. Zalecana jest dokładna obserwacja kliniczna.

Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (>5-krotnie powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

### Pomiar stężenia 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 utrudniona. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest znacznie podwyższona (>5-krotnie powyżej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5 do 7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

### Podczas leczenia

- Należy wyjaśnić pacjentowi, że musi natychmiast informować o wystąpieniu bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza gdy towarzyszą temu zmęczenie i gorączka.
- W przypadku wystąpienia tych objawów podczas leczenia atorwastatyną należy przeprowadzić u pacjenta badanie aktywności CK, a w przypadku znacznego zwiększenia (>5-krotnie powyżej górnej granicy normy) należy odstawić lek.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i powodują dyskomfort na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia nawet, jeśli aktywność CK jest mniejsza niż  $\leq 5$ -krotnie powyżej górnej granicy normy.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć stosowanie atorwastatyny lub innej statyny, w najmniejszej dawce i przy ścisłym monitorowaniu stanu pacjenta.

- Leczenie atorwastatyną należy przerwać w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>10-krotnie powyżej górnej granicy normy) lub w przypadku wystąpienia lub podejrzenia rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomiolizy).

#### Jednoczesne podawanie z innym lekami

Ryzyko rabdomiolizy wzrasta, gdy atorwastatyna podawana jest jednocześnie z niektórymi lekami mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak: silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, takie jak: rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir itp.). Ryzyko miopatii może również wzrastać w przypadku jednoczesnego podawania gemfibrozylu lub innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny i ezetymibu. W przypadku stosowania tych leków, należy, w miarę możliwości, rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (nie wywołującego interakcji).

W przypadkach, w których konieczne jest jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego jednocześnie z atorwastatyną, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z takiego sposobu leczenia. U pacjenta przyjmującego leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się obniżenie maksymalnej dawki atorwastatyny. Ponadto, w przypadku leków będących silnymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć obniżenie dawki początkowej atorwastatyny. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atorwastatyny i kwasu fusydowego, można rozważyć czasowe przerwanie leczenia atorwastatyną podczas leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

#### Immuno zależna miopatia martwicza

W czasie lub po zakończeniu leczenia niektórymi statynami bardzo rzadko zgłaszano immuno zależną miopatię martwiczą (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM). Klinicznie IMNM cechuje się trwałym osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem stężeń kinazy keratynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statyną.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Do objawów należą: duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i podwyższona temperatura). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc należy przerwać leczenie statynami.

#### Cukrzyca

Istnieją dowody na to, że statyny jako klasa leków podnoszą poziom glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów, należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą doprowadzić do tak jawnej hiperglikemii, że odpowiednim postępowaniem będzie leczenie przeciwcukrzycowe. Ryzyko to jest jednak więcej niż zrównoważone przez wpływ tych leków na obniżenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Z tego względu hiperglikemia nie powinna być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grup ryzyka (poziom glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być szczegółowo monitorowani zgodnie z krajowymi wytycznymi, zarówno klinicznie jak i pod względem wyników badań laboratoryjnych.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniono wpływu atorwastatyny na rozwój dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Działanie jednocześnie podawanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem białek transportowych, np. - transportera OATP1B1 w hepatocytach. Jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu oraz zwiększać ryzyko miopatii. Ryzyko takie może również wzrosnąć przy jednoczesnym podawaniu atorwastatyny z innymi lekami, które mogą wywoływać miopatię, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymibu (patrz punkt 4.4).

### Inhibitory CYP3A4

Badania wykazały, iż leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4 znacząco zwiększają stężenie atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz informacje szczegółowe poniżej). W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np.: cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, takie jak: rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itp.). W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podania powyższych leków z atorwastatyną, należy rozważyć obniżenie początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np.: erytromycyna, dilitazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zaobserwowano również zwiększone ryzyko miopatii w przypadku zastosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami. Nie prowadzono badań interakcji oceniających działanie amiodaronu czy werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują działanie CYP3A4, dlatego jednoczesne podawanie ich z atorwastatyną może zwiększać narażenie na atorwastatynę. Z tego powodu należy rozważyć obniżenie dawki maksymalnej atorwastatyny. Zaleca się więc prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej po rozpoczęciu leczenia oraz po zmianach dawki inhibitora.

### Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszania stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na mechanizm podwójnej interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie transportera OATP1B1 w hepatocytach), zalecane jest jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną. Wykazano bowiem, iż podanie atorwastatyny po dawce ryfampicyny znacząco obniża stężenie atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest jednak znany. Dlatego, jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, należy uważnie monitorować skuteczność leczenia takich pacjentów.

### Inhibitory białek transportowych

Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ zahamowania transporterów wychwyty w wątrobie na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki oraz uważne monitorowanie skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

### Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może niekiedy wywoływać działania niepożądane związane z mięśniami, w tym rabdomiolizę. Ryzyko takich zdarzeń może wzrastać w przypadku jednoczesnego podawania pochodnych kwasu fibrynowego oraz atorwastatyny. Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, należy zastosować najniższą dawkę atorwastatyny, jaka pozwoli na

osiągnięcie efektu terapeutycznego. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani (patrz punkt 4.4).

#### Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych (w tym rabdomiolizy) związanych z mięśniami. Ryzyko takich zdarzeń może więc wzrosnąć w przypadku jednoczesnego podawania pochodnych ezetymibu oraz atorwastatyny. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów.

#### Kolestypol

Stężenie atorwastatyny w osoczu oraz stężenie jej aktywnych metabolitów było mniejsze (o ok. 25%) podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kolestypolu. Jednakże, jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kolestypolu powodowało większy wpływ na lipidy, niż wówczas, gdy stosowano tylko jeden produkt leczniczy.

#### Kwas fusydowy

Nie prowadzono badań interakcji atorwastatyny i kwasu fusydowego. Podobnie jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zdarzenia związane z mięśniami, w tym z rabdomiolizę po jednoczesnym stosowaniu atorwastatyny i kwasu fusydowego. Nie jest znany mechanizm tej interakcji. Należy uważnie monitorować pacjentów i w razie potrzeby czasowo odstawić atorwastatynę.

#### Wpływ atorwastatyny na inne jednocześnie stosowane leki

##### Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania dawek wielokrotnych digoksyny i 10 mg atorwastatyny zaobserwowano niewielkie zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksynę.

##### Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Torvazin i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększało stężenie noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu.

##### Warfaryna

Badania kliniczne pacjentów przewlekłe leczonych warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę z warfaryną, spowodowało niewielkie skrócenie (o ok. 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu leków. Czas protrombinowy powracał do normy w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Pomimo, że bardzo rzadko obserwowano przypadki klinicznie istotnych interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, zaleca się pomiar czasu protrombinowego przed rozpoczęciem podawania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn oraz powtarzanie odpowiednio często badania w początkowej fazie leczenia w celu upewnienia się, że nie występuje żadna istotna zmiana czasu protrombinowego. Po stwierdzeniu, że czas protrombinowy jest stabilny, badanie należy przeprowadzać ze zwykłą częstością zalecaną dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn. W przypadku zmiany dawki lub odstawienia atorwastatyny należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej. Nie zaobserwowano krwawienia ani zmian czasu protrombinowego podczas leczenia atorwastatyną u pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie podawanych leków na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie podawane leki oraz schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>
Tipranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14 do 21)	40 mg dnia 1, 10 mg dnia 20	↑ 9,4 razy	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, dobową dawkę

Cyklosporyna 5,2 mg/kg/doba, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7 razy	atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9 razy	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4 razy	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir 300 mg BID od dnia 5 do 7, zwiększone do 400 mg BID dnia 8), dni 5 do 18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9 razy	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3 razy	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3 razy	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5 razy	
Fosamprenawir 1400 mg BID 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3 razy	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7 razy <sup>^</sup>	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużej ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	↑ 51%	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianach dawki diltiazemu, zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	↑ 33% <sup>^</sup>	Zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, dawka pojedyncza	80 mg SD	↑ 18%	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% <sup>^</sup>	Brak szczególnych zaleceń.
Antacyd zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35% <sup>^</sup>	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego



Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (oddzielne dawkowanie)	40 mg SD	↓ 80%	podawania, zaleca się podawanie atorwastatyny razem z ryfampicyną w tym samym czasie, z zachowaniem monitorowania klinicznego.
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.

& Liczby podane jako wielokrotność zmiany odzwierciedlają prosty stosunek pomiędzy podawaniem jednoczesnym a atorwastatyną stosowaną w monoterapii (tj. 1- krotna = brak zmiany). Liczby przedstawiające zmianę procentową oznaczają procentową różnicę względem atorwastatyny podawanej w monoterapii (tj. 0% = bez zmian).

# Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

\* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie produktów leczniczych w osoczu metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednorazowo 240 ml (szklanki) soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duża ilość soku grejpfrutowego (powyżej 1,2 l na dobę przez 5 dni) powodowała 2,5 krotne zwiększenie AUC atorwastatyny oraz AUC substancji czynnych (atorwastatyny i metabolitów).

^ Równoważne całkowitej aktywności atorwastatyny.

Zwiększenie oznaczono jako „↑”, natomiast zmniejszenie jako „↓”

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków

Atorwastatyna oraz schemat dawkowania	Jednocześnie podawany lek		
	Lek / Dawka (mg)	Zmiana AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksylna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksylnę.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne leki 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.

& Liczby przedstawiające zmianę procentową oznaczają procentową różnicę względem atorwastatyny podawanej w monoterapii (tj. 0% = bez zmiany).

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

Zwiększenie oznaczono jako „↑”, natomiast zmniejszenie jako „↓”

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji leków zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji leków u dzieci i młodzieży nie jest znany. W przypadku stosowania produktów leczniczych u dzieci i młodzieży należy uwzględnić powyższe interakcje, występujące u pacjentów dorosłych oraz ostrzeżenia wymienione w punkcie 4.4.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

Torvazin jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Bezpieczeństwo stosowania podczas ciąży nie zostało ustalone. Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących kobiet w ciąży. Rzadko zgłaszano przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HGM-CoA podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet w ciąży atorwastatyną może powodować zmniejszenie stężenia mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) u płodu. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na długofalowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tego powodu, produkt leczniczy Torvazin nie powinien być podawany kobietom w ciąży, kobietom próbującym zajść w ciążę lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Torvazin należy przerwać na czas trwania ciąży lub do czasu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania atorwastatyny lub jej metabolitów do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są zbliżone do ich stężenia w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Torvazin nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że atorwastatyna nie ma wpływu na płodność samic i samców (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Torvazin wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

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

Poniższa tabela, opracowana na podstawie danych z badań klinicznych i bogatego doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawia profil działań niepożądanych dla atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie błony śluzowej 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: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja

Rzadko: neuropatia obwodowa

#### Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Rzadko: zaburzenia widzenia

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szумы 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: zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyspepsja, nudności, biegunka

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby

Rzadko: cholestaza

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka skórna, świąd, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, nużliwość mięśni

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, tendinopatia czasami powikłana zerwaniem ścięgna

Nieznana: Immunozależna miopatia martwicza (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, zmęczenie, gorączka

#### Badania diagnostyczne

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

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów leczonych atorwastatyną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Istotne klinicznie (> 3-krotnie powyżej wartości prawidłowych) zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy występowało u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Zwiększenie to było zależne od dawki i odwracalne u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy 3-krotnie przekraczające górną granicę normy zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK 10-krotnie przewyższające górną granicę normy występowało u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

#### Efekt klasy

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia funkcji seksualnych
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: częstość występowania zależy będzie od obecności bądź braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### Dzieci i młodzież

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 249 dzieci i młodzieży leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat, 14 pacjentów w wieku 6 do 9 lat, a 228 pacjentów w wieku 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 fosfokinazy kreatynowej we krwi.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma żadnego dostępnego swoistego leczenia przedawkowania leku Torvazin. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe, w razie potrzeby należy zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby oraz aktywność CK w surowicy. Substancja czynna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu 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 i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu regulacyjnego odpowiedzialnego za przekształcenie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, który jest prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie trójglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości), które są uwalniane do krwi i transportowane do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) ulegają katabolizmowi głównie dzięki receptorom LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein w osoczu poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA oraz hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Zwiększa również liczbę receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, przyspieszając w ten sposób wchłanianie i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz ilość cząstek LDL. Powoduje ona znaczny i stały wzrost aktywności receptorów LDL połączony z korzystnymi zmianami jakościowymi krążących cząstek LDL. Atorwastatyna znacznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Badanie kliniczne oceniające wpływ dawki na skuteczność leczenia wykazało, że atorwastatyna zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego (o 30-46 %), cholesterolu LDL (o 41-61%), apolipoproteiny B (o 34-50%) oraz trójglicerydów (o 14-33%) z jednoczesnym wzrostem w różnym zakresie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te uzyskano u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemią mieszaną, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Potwierdzono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność w ich wyniku.

#### Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W przeprowadzonym 8-tygodniowym, wielośrodkowym, otwartym badaniu typu „compassionate-use” z możliwością dowolnego wydłużenia czasu leczenia, obserwowano 335 pacjentów, a u 89 stwierdzono homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię. Stężenie LDL-C u tych 89 pacjentów zmniejszyło się średnio o ok. 20%. Atorwastatynę stosowano w dawkach do 80 mg na dobę.

#### Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem obniżającym stężenie lipidów prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową serca oceniano podczas angiografii za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (ang. IVUS). W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonano u 502 pacjentów podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji zmian miażdżycowych.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych (główny punkt końcowy badania) w porównaniu do wartości wyjściowych wynosiła 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). W porównaniu do prawastatyny skuteczność atorwastatyny okazała się statystycznie znamienna (p=0,02). W badaniu tym nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną, stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) do średniej wartości  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl), zaś w grupie leczonej prawastatyną - ze średniej wartości wyjściowej  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) (p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło także do istotnego zmniejszenia średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o - 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia triglicerydów (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). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) o 2,9% (prawastatyna o + 5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). Stwierdzono zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4% w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu ze zmniejszeniem o 5,2% w grupie leczonej prawastatyną (p<0,0001).

Ponieważ w badaniu stosowano atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profil bezpieczeństwa i tolerancji w obu grupach pacjentów był porównywalny.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też znaczenie kliniczne uzyskanych wyników w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych jest nieznane.

### Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL 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 lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg na 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 skuteczną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka o 16% (p=0,048). Wynikało to głównie ze zmniejszenia 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 był zgodny 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 do 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub dławicy piersiowej oraz stężeniem całkowitego cholesterolu wynoszącym  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 3 ze zdefiniowanych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzycę, występowanie 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.

Pacjentom podawano leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym na amlodypinie bądź na atenololu) oraz atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=5 168) lub placebo (n=5 137).

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego pod wpływem atorwastatyny przedstawiało się następująco:

Zdarzenie	Zmniejszenie ryzyka względnego (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Zakończona zgonem CHD i niezakończony zgonem MI	36	100 vs 154	1,1	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20	389 vs 483	1,9	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29	178 vs 247	1,4	0,0006

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.  
CHD = choroba wieńcowa, MI = zawał mięśnia sercowego.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmniejszeniu (odpowiednio 185 wobec 212 zdarzeń, p=0,17 oraz 74 wobec 82 zdarzeń, p=0,51). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet), korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, lecz nie u kobiet, być może z powodu małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (odpowiednio 38 wobec 30 oraz 17 wobec 12), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Stwierdzono znamiennej interakcję leczenia od wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego badania (choroba wieńcowa powodująca zgon plus zawał mięśnia sercowego nie powodujący zgonu) było znamiennej niższe u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69); p=0,00008), lecz nie u pacjentów leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17); p=0,287).

Wpływ atorwastatyny na powodującą zgon i niepowodującą zgonu chorobę sercowo-naczyniową oceniano też w badaniu CARDS (the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), randomizowanym wielośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepa próbą, przeprowadzonym z użyciem oryginalnego leku wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz stężeniem LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) i TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl).

U wszystkich pacjentów stwierdzano co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię. Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1 428) lub placebo (n=1 410) przez okres obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 lat.

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego pod wpływem atorwastatyny przedstawiało się następująco:

Zdarzenie	Zmniejszenie ryzyka względnego (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (zakończony zgonem i nie zakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, zabieg rewaskularyzacji, udar mózgu)	37	83 vs. 127	3,2	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (powodujący zgon i niepowodujący zgonu ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42	38 vs. 64	1,9	0,0070
Udary mózgu (powodujące zgon i niepowodujące zgonu)	48	21 vs. 39	1,3	0,0163

<sup>1</sup>Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

CABG = aortalno-wieńcowy przeszczep omijający; PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych różnic w efektach leczenia zależnych od płci, wieku pacjenta ani wyjściowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję dotyczącą wskaźnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo wobec 61 w grupie leczonej atorwastatyną ; p=0,0592).

#### Nawrotowy udar mózgu

W badaniu SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu oceniano u 4731 pacjentów, którzy przebyli w ciągu ostatnich 6 miesięcy udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności (TIA), bez choroby wieńcowej w wywiadzie. 60% pacjentów stanowili mężczyźni w wieku 21 do 92 lat (średnia 63 lata) z wyjściowym stężeniem LDL wynoszącym 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 1,9 mmol/l (73 mg/dl) w trakcie leczenia atorwastatyną oraz 3,3 mmol/l (129 mg/dl) podczas podawania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszyła ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego badania, tj. udaru mózgu zakończonego lub niezakończzonego zgonem o 15% (HR 0,85; 95% przedział ufności (CI), 0,72-1,00; p=0,05 oraz 0,84; 95% CI 0,71-0,99; p=0,03 po skorygowaniu względem czynników wyjściowych) w porównaniu z placebo. Śmiertelność ogólna wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.



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

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu po przebyciu udaru krwotocznego (7/45 dla atorwastatyny wobec 2/48 dla placebo; HR 0,46; 95%CI, 0,84-19,57) zaś ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego było w obu grupach zbliżone (3/45 dla atorwastatyny wobec 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu po przebyciu zawału lakunarnego mózgu (20/708 dla atorwastatyny wobec 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), natomiast ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego było u tych pacjentów również zmniejszone (79/708 dla atorwastatyny wobec 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że ryzyko netto wystąpienia udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów z przebytym zawałem lakunarnym mózgu, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Wskaźnik całkowitej śmiertelności wynosił 15,6% (7/45) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów z przebytym udarem krwotocznym. Wskaźnik całkowitej śmiertelności wynosił 10,9% (77/708) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) w grupie otrzymującej placebo w podgrupie pacjentów z przebytym zawałem lakunarnym mózgu.

## Dzieci i młodzież

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

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

Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, a w Kohorcie B 10 mg na dobę w postaci tabletek. Dawka atorwastatyny była podwajana, jeśli nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C  $< 3,35$  mmol/l w tygodniu 4 oraz jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

W drugim tygodniu u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B. U pacjentów, którym podawano dawkę podwójną, obserwowano dodatkowe zmniejszenie wartości tych parametrów 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 ósmym tygodniu 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 do 17 lat

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku 10 do 17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę ( $n=140$ ) lub placebo ( $n=47$ ) przez okres 26 tygodni. Przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę. Przez pierwsze 4 tygodnie podawano atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę. Jeśli stężenie LDL-C wynosiło  $> 3,36$  mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg na dobę. Podczas trwającego 26 tygodni badania z podwójnie ślełą próbą atorwastatyna znacząco zmniejszała całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B w osoczu. W grupie przyjmującej atorwastatynę, podczas trwającego 26 tygodni badania z podwójnie ślełą próbą, średnie

stężenie cholesterolu LDL wynosiło 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l), w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie przyjmującej placebo.

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

W badaniu dotyczącym stosowania atorwastatyny w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na lek (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie było prowadzone przez 3 lata: stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności stosowania atorwastatyny u dzieci, w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności po osiągnięciu wieku dorosłego.

Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci od urodzenia do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii i u dzieci od urodzenia do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania atorwastatyny u dzieci, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Atorwastatyna wchłania się szybko po podaniu doustnym; maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane w ciągu 1 do 2 godzin. Zakres wchłaniania wzrasta proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Dostępność biologiczna atorwastatyny po przyjęciu tabletek powlekanych wynosi 95-99% w porównaniu z dostępnością biologiczną roztworów atorwastatyny. Całkowita dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa dostępność aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest spowodowana wstępnym klirensiem przez błonę śluzową przewodu pokarmowego i (lub) tak zwanym metabolizmem pierwszego przejścia przez wątrobę.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana z udziałem cytochromu P 450 3A4 do pochodnych orto- i para-hydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Związki te są dalej metabolizowane w wyniku glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i para-hydroksylowe jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

### Eliminacja

Po przejściu wątrobowych i (lub) pozawątrobowych przemian metabolicznych atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Jednak nie wydaje się, aby lek podlegał efektowi pierwszego przejścia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny w osoczu człowieka wynosi około 14 godzin. Z powodu obecności czynnych metabolitów okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20-30 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest wyższe u zdrowych osób w podeszłym wieku, niż u osób młodszych, jednak działanie zmniejszające stężenie lipidów we krwi jest w obu grupach porównywalne.

Dzieci i młodzież: w otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat), w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium  $\geq 2$  w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem cholesterolu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania lub żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po dokonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano podobne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różni się od stężenia u mężczyzn (stężenie maksymalne w osoczu jest w przybliżeniu 20% większe, zaś AUC jest 10% mniejsze). Różnice te nie mają znaczenia klinicznego, a różnica we wpływie na stężenie lipidów we krwi u kobiet i mężczyzn nie jest istotna.

Niewydolność nerek: choroby nerek nie mają wpływu na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu oraz na stężenie lipidów we krwi.

Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone ( $C_{max}$  i AUC są w przybliżeniu odpowiednio 16-krotnie i 11-krotnie wyższe) u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby spowodowaną alkoholizmem (skala Childa-Pugha B).

Polimorfizm SLC1B1: W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC01B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLC01B1 C.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących 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**

Badania atorwastatyny nie wykazały właściwości mutagennych ani klastogennych w zestawie 4 testów *in vitro* i 1 próbie *in vivo*. Badania na szczurach nie wykazały rakotwórczego działania atorwastatyny, jednakże duże dawki podawane myszom (odpowiadające 6-11 razy większej wartości  $AUC_{0-24h}$  w porównaniu do wartości osiąganych u ludzi przy największej zalecanej dawce) wywołały gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców oraz nowotwory wątrobowokomórkowe u samic. Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionów i płodów. Atorwastatyna podawana szczurom, królikom i psom nie miała wpływu na płodność i nie była teratogenna. Jednakże, zauważono szkodliwy wpływ na rozwój płodu u szczurów i królików w przypadku zastosowania dawek toksycznych u matek. U szczurów po zastosowaniu dużych dawek atorwastatyny u matek obserwowano opóźniony rozwój potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności poporodowej. W badaniach na szczurach wykazano, że atorwastatyna przenika przez barierę łożyskową oraz, że jej stężenie w osoczu jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie ma danych na temat przenikania atorwastatyny ani jej metabolitów do mleka ludzkiego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Rdzeń tabletki

Mannitol(E 421)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia węglan (E 170)  
Powidon (typ K-30)  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cP (E464)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 6000

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200, 500 dla wszystkich dawek.

Butelki z HPDE z wieczkiem snap-on z LDPE: 30, 50, 100, 200 dla wszystkich dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38  
Węgry

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

10 mg: 15061  
20 mg: 15060  
40 mg: 15062

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

7.01.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.05.2015