

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin Actavis, 10 mg, tabletki powlekane  
Atorvastatin Actavis, 20 mg, tabletki powlekane  
Atorvastatin Actavis, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Atorvastatin Actavis zawiera: 10 mg, 20 mg lub 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

10 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, 7 mm.

20 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, 9 mm.

40 mg: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, 8,2 mm x 17 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B lub triglicerydów u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat lub starszych z pierwotną hipercholesterolemią, hipercholesterolemią rodzinną (heterozygotyczną) lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typowi IIa lub typowi IIb wg Fredericksona), jeżeli dieta oraz inne środki nefarmakologiczne były niewystarczająco skuteczne.

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u pacjentów dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako leczenie uzupełniające do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

##### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy zalecić pacjentowi, aby stosował standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i utrzymywał ją przez cały okres leczenia produktem Atorvastatin Actavis.

Dawka powinna być ustalona indywidualnie na podstawie wartości wyjściowych stężenia cholesterolu (LDL), celu leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Modyfikację dawkowania powinno się przeprowadzać w odstępach, co najmniej 4 tygodni lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg na dobę.

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

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg na dobę produktu leczniczego Atorvastatin Actavis. Początek skuteczności obserwuje się zazwyczaj w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego, a maksymalne działanie lecznicze występuje po upływie 4 tygodni. Działanie produktu leczniczego utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

#### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg produktu leczniczego Atorvastatin Actavis na dobę. Dawka powinna być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowywana, co 4 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki 80 mg na dobę lub do dawki 40 mg atorwastatyny stosowanej jednocześnie z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosowano dawki atorwastatyny od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatyna powinna być stosowana u tych pacjentów, jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. afereza LDL) lub gdy inne podobne metody leczenia są niedostępne.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach profilaktyki pierwotnej dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg na dobę. Aby osiągnąć stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Atorvastatin Actavis jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Skuteczność atorwastatyny oraz bezpieczeństwo jej stosowania u pacjentów w wieku powyżej 70 lat przy zalecanym dawkowaniu jest podobna do obserwowanej u innych dorosłych.

#### Dzieci i młodzież

*Hipercholesterolemia:*

Stosowanie leku u dzieci powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia.

W grupie pacjentów w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę i może być zwiększona do 20 mg na dobę. Zwiększanie dawki należy prowadzić w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku u dzieci. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci przyjmujących dawki wyższe niż 20 mg, co odpowiada około 0,5 mg/kg mc., są ograniczone.

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6–10 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis jest podawany doustnie. Każda dawka dobową jest przyjmowana od razu w całości, jeden raz na dobę, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na atorwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową
- kobiet w okresie ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

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

#### Wpływ na czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia należy wykonać badania kontrolne czynności wątroby. U pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby należy wykonać badania kontrolne wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN) zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Atorvastatin Actavis (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Atorvastatin Actavis u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

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

W analizie post-hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, którzy niedawno przeszli udar mózgu lub atak przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych u pacjentów leczonych dawką 80 mg atorwastatyny w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko stwierdzano zwłaszcza u pacjentów z udarem niedokrwinnym lub zawałem jamistym przebyłym przed rozpoczęciem udziału w badaniu. U pacjentów z uprzednim udarem niedokrwinnym lub zawałem jamistym, stosunek zagrożeń do korzyści, ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg, nie jest określony, a potencjalne ryzyko udaru niedokrwinnego 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 bardzo rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (ponad 10-krotnie powyżej GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

## Przed rozpoczęciem leczenia

Atorwastatynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni związane ze stosowaniem statyn lub fibratów
- zaburzenie czynności wątroby i (lub) nadużywanie alkoholu w wywiadzie
- u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań należy rozważyć w kontekście innych czynników predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy
- stany, w których może wystąpić zwiększenie stężenia statyny w osoczu, takich jak interakcje (patrz punkt 4.5) i specjalne grupy pacjentów w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2).

W powyższych przypadkach należy dokładnie rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem potencjalnych korzyści z leczenia i zaleca się wnikliwą obserwację stanu klinicznego pacjentów. Nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK w oznaczeniu początkowym (>5 razy powyżej GGN).

## Badanie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz gdy występują inne czynniki mogące wpływać na zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to utrudnić interpretację otrzymanych wyników. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej GGN), należy powtórzyć oznaczenie po 5 - 7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

## W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie lub gorączka.
- Jeżeli wymienione powyżej objawy wystąpią u pacjenta podczas stosowania atorwastatyny, należy niezwłocznie dokonać pomiaru aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej GGN) należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort, na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia nawet, jeśli aktywność CK wynosi  $\leq 5$  razy powyżej GGN.
- Jeżeli objawy dotyczące mięśni ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć ponowne zastosowanie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy zachowaniu ścisłej obserwacji stanu pacjenta.
- Leczenie atorwastatyną należy przerwać w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>10 razy powyżej GGN) lub w przypadku wystąpienia lub podejrzenia rhabdomyolizy.

## Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory białek transportujących (takie jak cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirydyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, nefazodon, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itp.). Ryzyko miopatii może się także zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny, ezetymibu, telaprewiru lub połączenie rytonawiru z typranawirem. Jeśli to możliwe należy rozważyć inne leczenie (które nie powoduje interakcji) zamiast leczenia tymi produktami leczniczymi.

Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko z leczenia, jeśli jednoczesne leczenie tymi produktami leczniczymi i atorwastatyną jest konieczne. Mniejsza dawka maksymalna atorwastatyny jest zalecana u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4, zaleca się mniejszą początkową dawkę atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie kliniczne tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego nie jest zalecane, dlatego też podczas leczenia kwasem fusydowym należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia atorwastatyną (patrz punkt 4.5).

#### Immunoależna miopatia martwicza

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunoależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano sporadyczne przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza przy długotrwałej terapii statynami (patrz punkt 4.8).

Może się to objawiać: dusznością, nieproduktywnym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

#### Cukrzyca

Niektóre wyniki badań wskazują, że statyny, jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak przeważone zmniejszeniem ryzyka naczyniowego podczas stosowania statyn i z tego względu nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani pod względem klinicznym i biochemicznym zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np.: transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek 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, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

### Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itraconazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itp.). W przypadkach gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, należy rozważyć zastosowanie atorwastatyny w mniejszej dawce początkowej i maksymalnej oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny ze statynami. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność CYP3A4 i ich jednoczesne podawanie z atorwastatyną może prowadzić do zwiększenia narażenia na atorwastatynę. Z tego względu należy rozważyć stosowanie mniejszej 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 mechanizm podwójnej interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ podanie atorwastatyny po dawce ryfampicyny wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest jednak znany i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

### Inhibitory białek transportujących

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty w wątrobie na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

### Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najmniejsze 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 rabdomiolizą. Ryzyko wystąpienia tych działań może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. W tym przypadku pacjenci 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 w skojarzeniu, niż w przypadku, gdy stosowano tylko jeden lek.

#### Kwas fusydowy

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

#### Kolchicyna

Chociaż badania interakcji atorwastatyny z kolchicyną nie zostały przeprowadzone, były zgłaszane przypadki miopatii przy jednoczesnym stosowaniu tych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność przepisując pacjentom atorwastatynę z kolchicyną.

#### Wpływ atorwastatyny na inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze

##### Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie zwiększyło się. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.

##### Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Atorvastatin Actavis i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu.

##### Warfaryna

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów długotrwale leczonych warfaryną jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków i czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn i odpowiednio często w początkowym okresie leczenia, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Po stwierdzeniu, że czas protrombinowy ustabilizowany jest stabilny, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów, którzy nie przyjmują leków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>

Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14 do 21 dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	↑ 9,4- krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Telaprewir 750 mg 8h, 10 dni	20 mg SD	↑ 7,9- krotna	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc. na dobę, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7- krotna	
Lopinawir 400 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9- krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się podawanie mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4- krotna	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5 do 7 dnia, zwiększone do 400 mg BID w 8. dniu), w dniach 4-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9- krotna	
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3- krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się podawanie mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3- krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5- krotna	
Fosamprenawir 1 400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3- krotna	
Nelfinawir 1 250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7- krotna <sup>^</sup>	Brak specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	↑ 51%	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.



Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	↑ 33%^	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	↓ mniej niż 1%^	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35%^	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych 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 przedstawiają 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 % różnice 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. Wypicie 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 przedstawiono 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 jednocześnie

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy podawany jednocześnie		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana AUC*	Zalecenia kliniczne

80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretindron 1 mg - etynyloestradiol 35 ug	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	** Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/Rytonawir 200 mg BID, 7 dni	Bez zmian	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	Bez zmian	Brak specjalnych zaleceń.

\* Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

\*\* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub żadnym na klirens fenazonu.

Wzrost przedstawiono jako „↑”, spadek jako „↓”

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa

#### Dzieci i młodzież

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Ciąża

Produkt leczniczy Atorvastatin Actavis jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie atorwastatyną kobiet w ciąży może prowadzić do zmniejszenia stężenia mewalonianu, prekursora biosyntezy cholesterolu, u płodu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tego względu produkt leczniczy Atorvastatin Actavis nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet planujących ciążę lub u tych, u których jest podejrzana ciąża. Leczenie produktem leczniczym Atorvastatin Actavis powinno zostać przerwane na czas ciąży lub do czasu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3)

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące produkt leczniczy Atorvastatin

Actavis nie powinny karmić niemowląt (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu atorwastatyny na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

W bazie danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8 755 w grupie atorwastatyny vs. 7 311 w grupie placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

W oparciu o dane z badań klinicznych oraz liczne doświadczenia po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą:

często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )

nieznana (częstość nie może być określona 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: nieostre widzenie

Rzadko: zaburzenia widzenia

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne

Bardzo rzadko: utrata słuchu

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka

Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, 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, świąd, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, 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, zmęczenie mięśni

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, problemy dotyczące ścięgien, czasami powikłane 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, bóle 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

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne 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 i wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (>10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

#### Efekt klasy leków

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne
- depresja
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)

- cukrzyca: częstość będzie zależna od występowania lub niewystępowania czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze)

#### Dzieci i młodzież

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 249 dzieci 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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania leku Atorvastatin Actavis. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować leczenie podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK w surowicy. Atorwastatyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu hemodializa nie ma znaczenia w przyspieszaniu wydalania atorwastatyny z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA; kod ATC: C 10 AA 05.

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Trójglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny VLDL (lipoproteidy o bardzo małej gęstości) i transportowane w osoczu w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) powstające z VLDL ulegają katabolizmowi głównie dzięki receptorom LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy przez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie, a także zwiększa liczbę receptorów wątrobowych LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co prowadzi do przyspieszenia wchłaniania i katabolizmu LDL.

Atorwastatyna zmniejsza tworzenie się LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna wywołuje znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności receptora LDL oraz korzystnie zmienia jakość krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu LDL-C u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, którzy z reguły nie reagowali na leki zmniejszające stężenie lipidów.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30%-46%), cholesterolu LDL-C (o 41%-61%), apolipoproteiny B (o 34%-50%) i triglicerydów (o 14%-33%) z jednoczesnym wzrostem w różnym zakresie stężenia cholesterolu HDL-C oraz 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 insulinoniezależną.

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

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano, jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnia procentowa redukcja poziomu LDL-C wyniosła około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg na dobę.

#### Miażdżycy

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano podczas angiografii za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas 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). Skuteczność atorwastatyny w porównaniu do skuteczności prawastatyny okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,98 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) do wartości wynoszącej średnio 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) do wartości wynoszącej średnio 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o -18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o -6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartość p nieznamienne statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% (p<0,0001).

Opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg. Dlatego też nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie poddano ocenie wpływu intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów przy pomocy atorwastatyny na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z tego względu znaczenie kliniczne uzyskanych wyników z uwzględnieniem profilaktyki pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest znane.

#### Ostry zespół wieńcowy

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (w tym 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 osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% (p=0,048). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% (p=0,018) częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie było znaczących różnic między grupą otrzymującą atorwastatynę i grupą otrzymującą placebo (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 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek  $\geq 55$  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	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Choroba wieńcowa zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i rewaskularyzacji	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008

ogółem				
Zdarzenia	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006
wieńcowe ogółem				

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 roku.

Całkowita śmiertelność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (185 vs. 212 epizodów,  $p=0,17$  i 74 vs. 82 epizodów,  $p=0,51$ ). Analiza podgrup w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) wykazała korzystny skutek podawania atorwastatyny u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie z powodu małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa była liczbowo większa w grupie kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienna. Zaobserwowano statystycznie znamiennej interakcję, związaną z podstawową terapią przeciwnadciśnieniową. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (choroba wieńcowa serca zakończona zgonem lub zawał serca niezakończony zgonem) (HR 0,47 (0,32-0,69)  $p=0,00008$ ), podczas gdy u pacjentów leczonych atenololem nie zaobserwowano tego działania (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  $<4,14$  mmol/l ( $<160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $<6,78$  mmol/l ( $<600$  mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ( $n=1428$ ) lub placebo ( $n=1410$ ) przez średni okres obserwacji 3,9 roku.

Zmniejszenie bezwzględnego i względnego ryzyka pod wpływem atorwastatyny było następujące:

Zdarzenia	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zawał	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070



serca zakończony lub niezakończony zgonem, ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163
Udar mózgu (zakończony lub niezakończony zgonem)				

<sup>1</sup>W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe

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,  $p=0,0592$ ).

#### Powtórny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels), oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru mózgu u 4731 pacjentów, bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienny (TIA) wystąpił w ciągu ostatnich 6 miesięcy. W badanej grupie 60% stanowili mężczyźni, w wieku 21-92 lat (średnia 63 lata) ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l) na początku leczenia. Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w grupie atorwastatyny i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w grupie placebo. Mediana obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Dla atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z placebo obserwowano zmniejszenie 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 dostosowaniu do czynników wyjściowych) ryzyka uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem lub niezakończony zgonem). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

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

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem krwotocznym (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57) oraz ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebyłym wcześniej udarze lakunarnym (20/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale zmniejszyło się ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu (79/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI; 0,57-1,02). Jest możliwe, że całkowite ryzyko udaru mózgu jest większe u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w grupie placebo. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn w podgrupie chorych z przebyłym udarem lakunarnym wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 9,1% (64/701) w grupie placebo.

## Dzieci

### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci 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 początkowym 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 6–12 lat w stadium 1 w skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku 10–17 lat w stadium  $\geq 2$  w skali Tannera.

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

W tygodniu 2 u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B. U pacjentów, którym podawano dawkę podwójną, 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 w wieku 10–17 lat

W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i dziewcząt po pierwszej miesiączce w wieku 10–17 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 dawkę 10 mg atorwastatyny raz na dobę. 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 w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81 – 6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatynę, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

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 26 tygodniu ( $p < 0,05$ ) w porównaniu do kolestypolu (N=31).

W badaniu dotyczącym stosowania leku 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 leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

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 mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym atorwastatyna wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a układowa dostępność aktywności hamującej reduktazy HMG-CoA wynosi 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 parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji oprócz innych szlaków. Te związki są następnie metabolizowane na drodze glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego na reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

### Eliminacja

Po przejściu wątrobowych i pozawątrobowych przemian metabolicznych, atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał recykulacji wątrobowo-jelitowej. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji w osoczu człowieka 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

#### Pacjenci 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 z udziałem dzieci (w wieku 6–17 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 LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania i 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 wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne spadki stężenia LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

#### Płeć

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów są różne 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 powodowały znaczących klinicznie różnic we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

#### Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu oraz na 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 SLCO1B1

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania karcynogennego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania wyższych dawek u myszy (uzyskano AUC 0-24h 6-11 razy wyższe niż u ludzi przy zastosowaniu najwyższej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna, jednak w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic wysokich dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz obniżoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia węglan

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

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 (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200, 500 tabletek dla wszystkich dawek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg: 20585  
20 mg: 20586  
40 mg: 20587

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 sierpnia 2014

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

15.05.2015