

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Storvas, 10 mg, tabletki powlekane

Storvas, 20 mg, tabletki powlekane

Storvas, 40 mg, tabletki powlekane

Storvas, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej). Substancja pomocnicza: Każda tabletki powlekana zawiera 78,11 mg laktozy bezwodnej.

20 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej) Substancja pomocnicza: Każda tabletki powlekana zawiera 156,22 mg laktozy bezwodnej.

40 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej) Substancja pomocnicza: Każda tabletki powlekana zawiera 312,44 mg laktozy bezwodnej.

80 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej) Substancja pomocnicza: Każda tabletki powlekana zawiera 624,88 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

10 mg: Białe do białawych, owalne tabletki powlekane z nadrukiem „RX 12” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

20 mg: Białe do białawych, owalne tabletki powlekane z nadrukiem „RX 828” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

40 mg: Białe do białawych, owalne tabletki powlekane z nadrukiem „RX 829” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

80 mg: Białe do białawych, owalne tabletki powlekane z nadrukiem „RX 830” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorwastatyna jest stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia całkowitego cholesterolu (TC), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg. klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

Atorwastatyna jest również wskazana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana 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, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia atorwastatyną.

Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia oraz założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg, raz na dobę.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny, raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana początkowa dawka atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnie 80 mg na dobę albo podawać 40 mg atorwastatyny na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz również punkt 5.1).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci

Hipercholesterolemia

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

W populacji pacjentów w wieku 10 lat i starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku u dzieci. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci przyjmujących dawki większe 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). Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Stosowanie innych postaci farmaceutycznych i (lub) mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Atorwastatyna podawana jest doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Atorwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy, przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania produktu, należy wykonać kontrolne badanie czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8).

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

Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Zmniejszanie Stężenia Cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL*)

W dokonanej analizie *post-hoc* typów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (ang. *Coronary Heart Disease - CHD*) w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub przejściowy napad niedokrwienności (ang. *Transient Ischemic Attack - TIA*), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy przebyli udar krwotoczny, bądź zawał lakunarny. U pacjentów z udarem niedokrwinnym lub udarem krwotocznym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Przed leczeniem

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

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdmiolizy
- w sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych.

Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

- Należy pouczyć pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5 razy GGN), produkt należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są bardzo nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych (nie wchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego też należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania atorwastatyny podczas terapii kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci

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

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie statynami.

Nowe ostrzeżenia dla produktów leczniczych z tej klasy

Cukrzyca

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

Substancje pomocnicze

Storvas zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem białek transportujących, (np.: transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białkami transportującymi może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, należy unikać równoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, etc.). Gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów

leczniczych z atorwastatyną, należy rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku równoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też 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 różnym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznany, i w przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy uważnie kontrolować skuteczność tych produktów u pacjenta.

Inhibitory białek transportujących

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

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane 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 nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy stosować najmniejsze dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz odpowiednio kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

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

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych 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 kiedy 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 zdarzenia dotyczące mięśni, w tym rhabdomiolizę podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji jest nieznan. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane tymczasowe odstawienie atorwastatyny.

Wpływ atorwastatyny na inne produkty lecznicze stosowane jednocześnie

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 właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących długotrwale warfarynę, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekund podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. 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 kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym kumarynę. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
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	Gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotna	
Lopinawir 400 mg BID/	20 mg OD przez 4	↑ 5,9- krotna	Gdy równoczesne stosowanie

Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	dni		atorwastatyny jest konieczne, zaleca się stosowanie 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 5-7 dnia, zwiększone do 400 mg BID 8 dnia), w dniach 5-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	Gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek 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-krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3- krotna	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotna [^]	Nie ma 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 rozpoczęciu 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.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Nie ma specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% [^]	Nie ma specjalnych zaleceń.
Zobojetniająca zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35% [^]	Nie ma specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓41%	Nie ma specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	Gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny,

			zaleca się monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.

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

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny

Zwiększenie przedstawione jest jako „↑” zmniejszenie jako „↓”.

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych równocześnie

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy stosowany równocześnie		
	Produkt leczniczy/ Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjentów otrzymujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące -noretyndron 1 mg -etynyloestradiol 35µg	↑ 28 % ↑19%	Nie ma specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Nie ma specjalnych zaleceń.

[&] Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

* Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub nie wpływało na klirens fenazonu.

Zwiększenie przedstawione jest jako „↑” zmniejszenie 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 nieznany. 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

Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania atorwastatyny 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 kobiet w ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycy jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też atorwastatyny nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu 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 Storvas nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3)

Płodność

W badaniach na zwierzętach, nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

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: bóle głowy

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

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, niestrawność, nudności, biegunka

Niezbyt często: ból w górnej i dolnej części brzucha, wymioty, odbijanie 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, dermatoza pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwicze toksyczne oddzielanie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, uczucie zmęczenia mięśni

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zaburzenia dotyczące ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ścięgna

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, astenia, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, gorączka

Badania diagnostyczne

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

Niezbyt często: obecność 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 mało nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

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

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

Baza danych dotyczących 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.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

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

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią

rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia całkowitego 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 średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wynosiło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

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 oceniano za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. 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). Kiedy skuteczność atorwastatyny porównano do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (np.: konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn wieńcowych).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej, wynoszącej średnio 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) do wartości wynoszącej średnio 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30), a w grupie leczonej prawastatyną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) do wartości wynoszącej średnio 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) (p<0,0001). 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 nieznamienna 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).

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

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

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=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. 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% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych z osobna nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie - placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

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

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹	Wartość p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	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

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

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie, w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet - prawdopodobnie ze względu na małą częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem istotnej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$].

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

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

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

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

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

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, $p=0,0592$).

Ponowny udar mózgu

W badaniu *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA), przebytymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez choroby niedokrwiennej serca (CHD) w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w wieku 21-92 lata (średni wiek: 63 lata). Średnie wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego w postaci udaru mózgu prowadzącego lub nieprowadzącego do zgonu 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 korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Umieralność ze wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia częstości występowania udarów niedokrwiennych (218/2365, 9,2% wobec 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) w porównaniu do placebo.

- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), przy czym w obu grupach obserwowano podobne ryzyko udaru niedokrwiennego (3/45 dla grupy leczonej atorwastatyną w porównaniu do 2/48 dla grupy otrzymującej placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym w momencie włączenia do badania (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), jednak równocześnie u osób tych obserwowano zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego (79/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 102/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru „netto”.

W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym umieralność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) w populacji leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w populacji placebo. W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym umieralność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) po leczeniu atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) po zastosowaniu placebo.

Dzieci i młodzież

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

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C wynoszącym 4 mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do

17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku 6–12 lat w stadium 1 w skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku 10–17 lat w stadium 2 w skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w kohorcie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do żucia, a w kohorcie B 10 mg na dobę w postaci tabletki. 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 i młodzieży w wieku 10–17 lat

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesiączkujących dziewcząt 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 dzieci i młodzieży, przeprowadzonym z udziałem 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 prowadzonym z wykorzystaniem procedury „*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 długoterminowego wpływu skuteczności leczenia atorwastatyną w wieku dziecięcym, na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja:

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

Szczególne grupy pacjentów:

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

Dzieci i młodzież: W otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 6–17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium 2 w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C wynoszącym 4 mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jediną 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 czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

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

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

Polimorfizm SLC1B1: W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) wiąże się z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznego zaburzenia 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 rakotwórczego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania dużych dawek u myszy (uzyskano AUC 0-24h 6-11 razy większe niż u ludzi po zastosowaniu największej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowo-komórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. 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 dużych dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. Istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko u szczurów. 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:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu węglan bezwodny
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Butylohydroksyanizol (E 320)
Butylohydroksytoluen (E321)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Lecytyna (sojowa)
Guma ksantan

Tusz do nadruku:

Opacode S-1-17823 Black

Skład: szelak (Shellac glaze – 45% (20% esterified) in Ethanol), żelaza tlenek czarny (Iron oxide (Black))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Storvas, 10 mg: 16299

Storvas, 20 mg: 16300

Storvas, 40 mg: 16301

Storvas, 80 mg: 16302

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

23.12.2009

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