

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Dania	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Dania	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Dania	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Dania	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Niemcy	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Niemcy	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Niemcy	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Niemcy	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Grecja	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Grecja	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Grecja	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Grecja	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Włochy	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Włochy	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Włochy	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Włochy	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Holandia	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Holandia	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Holandia	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Holandia	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Hiszpania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Hiszpania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Tabletki powlekane	doustna

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Hiszpania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Hiszpania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Tabletki powlekane	doustna
Szwecja	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Tabletki powlekane	doustna
Szwecja	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Tabletki powlekane	doustna
Szwecja	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Tabletki powlekane	doustna
Szwecja	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Tabletki powlekane	doustna

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY WNIESIENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ ATORWASTATYNY (Sortis i inne odpowiadające mu produkty - patrz Aneks I)

Sortis i odpowiadające mu produkty zawierają atorwastatynę, znany inhibitor reduktazy HMG-CoA (statynę), który zarejestrowany jest w Unii Europejskiej od 1996 roku na podstawie procedury wzajemnego uznawania i odpowiednich procedur krajowych. Obecnie zaaprobowanymi wskazaniami dla atorwastatyny są:

- podawanie jej jako dodatek do diety w celu redukcji podwyższonego poziomu cholesterolu, frakcji LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów z pierwotną hypercholesterolemią, włączając w to pacjentów z rodzinną hypercholesterolemią (wariant heterozygotyczny) lub z mieszaną hyperlipidemią (odpowiadającą Typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredicksona) w przypadku gdy odpowiedź na dietę lub inne sposoby nefarmakologiczne jest nieodpowiednia;
- podawanie jej w celu obniżenia całkowitego poziomu C i LDL-C u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, jako środka dodatkowego, stosowanego razem z innym leczeniem obniżającym poziom lipidów (np. afereza frakcji LDL), lub w przypadku gdy inne leczenie nie jest dostępne.

Podstawowe informacje dotyczące zmiany typu II w ramach procedury wzajemnego uznawania (PWU)

W dossier obejmującym początkowe zmiany typu II, dostarczonym w ramach PWU, zgłaszający zastrzegł następujące wskazanie:

„Prewencja epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka (e.g. cukrzyca typu II z dodatkowym pojedynczym czynnikiem ryzyka, pacjenci z nadciśnieniem z dodatkowymi trzema czynnikami ryzyka) z prawidłowym lub podwyższonym poziomem cholesterolu, ale bez klinicznie czynnej choroby wieńcowej serca (CHD).”

Pojęcie to oparte zostało na wynikach 2 randomizowanych badań klinicznych z atorwastatyną w dawce 10 mg, dotyczących pierwotnej prewencji choroby sercowo-naczyniowej (CVD). Badanie ASCOTT-LLA przeprowadzono na 10 tys. pacjentów (w wieku 40-79 lat) z prawidłowym lub lekko podwyższonym poziomem cholesterolu, bez wcześniejszego zawału serca lub leczenia duszniczy bolesnej, ale obciążonych nadciśnieniem i co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w celu oceny wpływu atorwastatyny na śmiertelną i niepowodującą zgonu chorobę wieńcową serca. Atorwastatyna wyraźnie zmniejszyła częstość wypadków wieńcowych i sercowo-naczyniowych, wylewów i procedur rewaskularyzacji w całej grupie badanej. Analiza podgrup w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) wykazała jednakże korzystny skutek podawania atorwastatyny u mężczyzn, który nie był obserwowany u kobiet, oraz liczbowe zwiększenie (nieistotne statystycznie) ogólnej zapadalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych u kobiet. Badanie CARDS przeprowadzono na 2 838 pacjentów (w wieku 40-75 lat) z prawidłowym lub lekko podwyższonym poziomem cholesterolu, z cukrzycą typu 2 i z jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale bez symptomatologicznej choroby wieńcowej serca. Atorwastatyna wyraźnie zmniejszyła częstość ważnych epizodów sercowo-naczyniowych, częstość śmiertelnych i niepowodujących zgonu epizodów AMI, cichych zawałów serca i wylewów.

W końcowym sprawozdaniu oceniającym (z dnia 01 listopada 2005 r.), referencyjne państwo członkowskie zaproponowało, za zgodą MAH, przyjęcie następującego wskazania:

„Prewencja epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu II i I dodatkowym czynnikiem ryzyka, z prawidłowym lub podwyższonym poziomem cholesterolu, ale bez klinicznie czynnej choroby wieńcowej serca.”

ograniczając jednocześnie wskazanie do populacji objętej badaniem CARDS i odsuwając wyniki badania ASCOTT-LLA do opisu w sekcji 5.1 ChPL, na podstawie braku wykazanej skuteczności leku w podgrupie kobiet.

Po ukończeniu procedury PWU wystąpiła rozbieżność między państwami członkowskimi w zakresie zaproponowanego wskazania odpowiednio odzwierciedlającego dane z badań ASCOTT-LLA i CARDS, skutecznie eliminując leczenie pacjentów bez cukrzycy. Oficjalny wniosek o arbitraż został zgłoszony do CHMP przez Hiszpanię dnia 1 grudnia 2005 r. Na grudniowym posiedzeniu plenarnym CHMP przyjął listę pytań koncentrującą się na poniższych punktach.

1. W jaki sposób dokładnie odzwierciedlić w ChPL na korzyść atorwastatyny brak istotnie statystycznego efektu leku w prewencji złożonego pierwotnego punktu końcowego i kilku wtórnych punktów końcowych w podgrupie kobiet.
2. Czy rozważyć wyłączenie populacji docelowej badania ASCOTT-LLA z w/w wskazania, umożliwiając ewentualne włączenie leczenia pacjentów bez cukrzycy z dużym ryzykiem sercowo - naczyniowym.
3. Czy kardioprotekcyjny skutek atorwastatyny jest silniejszy przy użyciu z odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową i czy powinien zostać ujęty w ChPL.
4. Do jakiego stopnia żądane wskazanie terapeutyczne może zostać przypisane dawkom atorwastatyny, innym niż te testowane w badaniach CARDS i ASCOTT-LLA.
5. Raport przyjętych wskazań dla atorwastatyny w państwach Unii Europejskiej, na podstawie badania ASCOTT-LLA i CARDS.

Ocena skuteczności klinicznej

Głównym tematem dyskusji CHMP były wyniki badania ASCOTT-LLA, w szczególności brak udowodnionej korzyści i odwrócenia trendu śmiertelności w podgrupie kobiet, a w drugiej kolejności, wpływ obserwowanej interakcji pomiędzy lekiem przeciwnadciśnieniowym amlodypiną a atorwastatyną na wyniki w odpowiednich podgrupach pacjentów. Atorwastatyna wyraźnie zmniejszyła częstość epizodów wieńcowych i sercowo-naczyniowych, wylewów i procedur rewaskularyzacji w całej badanej grupie. Nie obserwowano korzystnego efektu w podgrupie kobiet, stwierdzono natomiast liczbowe zwiększenie (nieistotne statystycznie) ogólnej zapadalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w tej podgrupie. Aby móc rozszerzyć wyniki badania ASCOTT-LLA oraz poprzez bezpieczeństwo i korzyści z podawania atorwastatyny w pierwotnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych, bez względu na płeć pacjentów, Zgłaszający dostarczył i) skrócony przegląd wyników pod względem płci z innych badań klinicznych z udziałem statyn, ii) aktualne stanowisko stowarzyszeń naukowych dotyczące rekomendowanego leczenia epizodów sercowo-naczyniowych u kobiet, iii) kluczowe wyniki pod kątem płci z badania ASCOTT-LLA i CARDS i podkreślające podobieństwa badań, i iv) odniesienia do obecnych wskazań ustawowych i ograniczeń naukowych w interpretowaniu wyników analizy w podgrupach.

Zgłaszający przedstawił argumenty na poparcie opinii, że wyniki w grupie kobiet w badaniu ASCOTT-LLA są najprawdopodobniej wynikami przypadkowymi i niewystarczająco ważnymi naukowo by mogły być podstawą działań regulacyjnych. Ponadto, zgłaszający dostarczył adekwatne i obiektywne uzasadnienie przeciwko restrykcji wyłączenia kobiet z proponowanego wskazania, opracowane na podstawie obecnej wiedzy dotyczącej korzystnych skutków leczenia statynami oraz skutków bezpośrednio w grupie kobiet, włączając w to wyniki badań naukowych, wskazówek i międzynarodowych zaleceń.

Główny problem związany jest z “ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej”. Jest sprawą oczywistą, że bezwzględna korzyść z pierwotnej prewencji choroby sercowo-naczyniowej, dostosowana do wieku,

jest o wiele niższa u kobiet niż u mężczyzn, jako że kobiety mają wyraźnie niższe ryzyko tej choroby w tym samym wieku. Aby uzyskać tę samą bezwzględną skuteczność atorwastatyny u obu płci należy leczyć kobiety z takim samym bezwzględnym ryzykiem jak mężczyźni, czyli kobiety z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak starszy wiek, menopauza itd. Lekarz prowadzący powinien pamiętać, że decyzja dotycząca leczenia kobiet nie powinna być powzięta tylko na podstawie klinicznych wskazówek leczenia, lecz także na ocenieniu bezwzględnego ryzyka sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę takie czynniki jak płeć, wiek, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze, poziom cholesterolu (np. wg Score i Framingham). CHMP jest zgodny co do stwierdzenia, że wyłączenie kobiet ze wskazań leku mogłoby pozbawić tę ważną podgrupę populacji leczenia atorwastatyną w przypadkach, gdy ryzyko sercowo-naczyniowe tej grupy nakazuje leczenie. CHMP uważa, że w/w wyniki w podgrupie kobiet badania ASCOTT-LLA powinny być opisane w dziale 5.1 ChPL.

Jeśli chodzi o zaobserwowaną interakcję pomiędzy atorwastatyną i amlodypiną, treść badanych danych wskazuje, że interakcja ta ma wątpliwe znaczenie kliniczne, jeżeli w ogóle rzeczywiście istnieje, i nie nakłada obowiązku wydawania tego leku na receptę. Jednakże, CHMP uznał za stosowne wziąć pod uwagę te wyniki i faktyczne stwierdzenia w paragrafie podsumowującym wyniki badania ASCOTT-LLA w dziale 5.1 ChPL.

Punktem o mniejszym znaczeniu była kwestia zastosowania wyników badań i przypisanie ich innym zaletom atorwastatyny. CHMP zgadza się co do tego, że nie ma podstaw, aby uznać, że wyższe dawki leku niż zalecana 10 mg, mogłyby mieć mniejszy skutek, niezależnie od docelowego poziomu cholesterolu u każdego z pacjentów i potencjalnie różnego profilu bezpieczeństwa przy dawkach wyższych. Stosownym miejscem na zalecanie odpowiedniej dawki jest dział 4.2 ChPL a nie dział 4.1, gdzie zostały dodane zalecenia co do odpowiednich dawek.

W końcu, dyskutowano o dokładnym wskazaniu, które najlepiej odzwierciedla wyniki badań naukowych. Pomimo uznania prośby zgłaszającego o niewyłączanie kobiet i pacjentów bez cukrzycy ze wskazania, CHMP uważa zastrzegane wskazanie, odpowiadające wynikom badań ASCOTT-LLA i CARDS, za zbyt szerokie. Rzeczywiście, wielu pacjentów wykazywało niskie ryzyko sercowo-naczyniowe, szczególnie, jeśli chodzi o kobiety a badaniu ASCOTT-LLA. Wyniki badań pokazują, że dla pewnych podgrup niskiego ryzyka włączonych do badania, odpowiadających większej populacji, leczenie nie jest uzasadnione w obliczu dzisiejszej wiedzy, i zgoda na takie wskazanie doprowadziłoby do leczenia wielu pacjentów, u których korzyści z terapii obniżającej poziom lipidów, nie wykazują korzyści. Dlatego też CHMP preferuje zawężenie wskazań leku do pacjentów z wysokim ryzykiem pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego, zmuszając tym samym lekarza przepisującego do oceny raczej indywidualnego ryzyka u danego pacjenta, niż stosowania się do ogólnego algorytmu leczenia.

W świetle w/w CHMP stwierdza, że zaproponowane wskazanie dla atorwastatyny „*Prewencja epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów, którzy wykazują wysoki czynnik ryzyka pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego, jako środek dodatkowy korygujący inne czynniki ryzyka tego epizodu.*” jest w pełni potwierdzone przez dołączone informacje.

Ogólne wnioski dotyczące korzyści / ryzyka

Na posiedzeniu w dniach 20-23 marca 2006 r. CHMP rozważał dane dotyczące skuteczności produktu dostarczone przez podmioty odpowiedzialne i stwierdził ostatecznie, iż skuteczność Atorwastatyny stosowanej jako środek dodatkowy przy korekcji innych czynników ryzyka w zapobieganiu incydentom sercowo - naczyniowym u pacjentów z dużym ryzykiem pierwszego epizodu naczyniowo-sercowego została wykazana.

Tym samym, CHMP zalecił przyznanie zmiany typu II w celu rozszerzenia wskazania.

PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Mając na uwadze, że:

- CHMP uznał skierowanie dokonane na podst. art. 6 ust.12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003 dla atorwastatyny (Sortis i nazwy pokrewne - patrz Aneks I),
- Podmioty odpowiedzialne wprowadziły zaproponowany przez CHMP tekst do ChPL:
 - proponuje się dodanie następującego wskazania w dziale 4.1:
Prewencja epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów, którzy wykazują wysoki czynnik ryzyka pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego (patrz dział 5.1), jako środek dodatkowy korygujący inne czynniki ryzyka tego epizodu.
 - Dział 4.2 dotyczący dawkowania został zrewidowany w następujący sposób:
W pierwszych badaniach prewencyjnych dawka ustalona była na poziomie 10 mg/ dzień. Zwiększenie dawki może być konieczne w celu osiągnięcia poziomu frakcji LDL cholesterolu zgodnej z aktualnymi zaleceniami.
 - Dział 5.1 został uaktualniony tak, aby uwzględniał wyniki badania ASCOTT-LLA i CARDS w następujący sposób:
Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowej
Skuteczność atorwastatyny w przypadku śmiertelnych i nie powodujących zgonu epizodów choroby wieńcowej serca została oceniona w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z użyciem placebo, zwanego badaniem ASCOT-LLA. Badani pacjenci w wieku 40-79 lat wykazywali nadciśnienie tętnicze, bez wcześniejszego epizodu zawału serca lub leczenia dusznicy bolesnej, oraz poziom całkowitego cholesterolu 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Wszyscy badani wykazywali przynajmniej 3 predefiniowane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek 55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, obecność choroby wieńcowej u krewnych pierwszego stopnia, stosunek całkowitego cholesterolu do frakcji HDL-C >6, choroba naczyń obwodowych, hipertrofia lewej komory serca, wcześniejszy epizod sercowo-naczyniowy, nieprawidłowości w EKG, proteinuria / albuminuria. U nie wszystkich pacjentów występowało wysokie ryzyko pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego. Badani pacjenci byli leczeni na nadciśnienie tętnicze (za pomocą amlodypiny lub atenololu) i dodatkowo za pomocą atorwastatyny w dawce 10 mg dziennie (n=5168) lub placebo (n=5137). Bezwzględne i względne obniżenie ryzyka za pomocą atorwastatyny było następujące:

Epizod	Względne obniżenie ryzyka (%):	Ilość epizodów (Sortis contra placebo)	Bezwzględne obniżenie ryzyka (%)	Wartość p
Śmiertelny epizod choroby wieńcowej serca i dodatkowo niepowodujący zgonu epizod zawału serca	36 %	100 kontra 154	1,1 %	0.0005
Ogólna ilość epizodów sercowo-naczyniowych I procedur rewaskularyzacji	20 %	389 kontra 483	1,9 %	0.0008
Ogólna ilość epizodów choroby wieńcowej serca	29 %	178 kontra 247	1,4 %	0.0006

¹ Na podstawie różnicy w bezpośredniej ilości epizodów pojawiających się w czasie średniej obserwacji trwającej 3,3 roku.

CHD = choroba wieńcowa serca; MI = zawał serca;

Całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa nie uległy istotnej redukcji (185 kontra 212 epizodów, $p=0,17$ i 74 kontra 82 epizodów, $p=0,51$). Analiza podgrup w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) wykazała korzystny skutek podawania atorwastatyny u mężczyzn, który nie był obserwowany u kobiet, prawdopodobnie z powodu niskiej częstości epizodów w podgrupie kobiet. Całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa była liczbowo wyższa w grupie kobiet (38 kontra 30 i 17 kontra 12), lecz nie wykazywała istotności statystycznej. Zaobserwowano istotnie statystyczną interakcję w leczeniu, związaną z terapią przeciwnadciśnieniową. Pierwotny punkt końcowy (śmiertelny epizod choroby wieńcowej serca lub nie powodujący zgonu zawał serca) uległ istotnej redukcji dzięki atorwastatinie u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), a nie u tych, leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Skuteczność atorwastatyny przy epizodach śmiertelnych i nieśmiertelnych choroby sercowo-naczyniowej oceniono także w randomizowanym, podwójnie ślepy, badaniu CARDS z użyciem placebo u pacjentów z typem II cukrzycy i frakcją LDL-C $>4,14$ mmol/l (160 mg/dl) oraz poziomem trójglicerydów $>6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Wszyscy badani wykazywali przynajmniej 1 z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienie, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub albuminuria. Pacjenci byli leczeni atorwastatiną w dawce 10 mg dziennie ($n=1428$) lub placebo ($n=1410$) przez średni okres obserwacji 3,9 roku. Bezwzględne i względne obniżenie ryzyka za pomocą atorwastatyny było następujące:

Epizod	Względne obniżenie ryzyka (%):	Ilość epizodów (Sortis contra placebo)	Bezwzględne obniżenie ryzyka (%)	Wartość p
Główny epizod sercowo-naczyniowy (śmiertelny lub nie AMI, cichy MI, ostra śmierć z powodu CHD, niestabilna dusznicza bolesna, CABG, PACA, rewaskularyzacja, wylew)	37 %	83 kontra 127	3,2 %	0,0010
MI (śmiertelny lub nie AMI, cichy MI)	42 %		1,9 %	0,0070
	48 %	38 kontra 64	1,3 %	0,0163
Wylew (śmiertelny lub nie)		21 kontra 39		

¹ Na podstawie różnicy w bezpośredniej ilości epizodów pojawiających się w czasie średniej obserwacji trwającej 3,9 roku.

AMI = ostry zawał serca; CABG = zabieg wszczepienia bypassów tętnic wieńcowych; CHD = choroba wieńcowa serca;

MI = zawał serca; PTCA = przezskórna angioplastyka wewnątrznaczyniowa naczyń wieńcowych.

Nie wykazano różnicy w skutkach leczenia analizując płeć pacjentów, wiek i pierwotny poziom frakcji LDL-C. Zaobserwowano korzystny trend dotyczący poziomu śmiertelności (82 zgony w grupie z placebo kontra 61 zgonów w grupie z atorwastatiną, $p=0,0592$).

Zaobserwowano względne obniżenie ryzyka zgonu o 27% (82 zgony w grupie z placebo kontra 61 zgonów w grupie z atorwastatiną), przy granicznym wyniku $p=0,0592$.

- Nie zidentyfikowano żadnych nieprzewidzianych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku po rozszerzeniu jego wskazań.
- CHMP, w konsekwencji, uznał stosunek korzyści do ryzyka w w/w rozszerzeniu wskazań jako pozytywny,

CHMP zalecił przyznanie zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których charakterystyka produktu leczniczego, etykiety i ulotka dla pacjenta dla atorwastatyny zamieszczone zostały w Aneksie III (Sortis i nazwy pokrewne - patrz Aneks I).

ZAŁĄCZNIK III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg zawiera 32,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczeniem „10” po jednej stronie i „PD 155” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hypercholesterolemia

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów 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.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u 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 (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, 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.

Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwienych celem terapii jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 3 mmol/l (lub < 115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego < 5 mmol/l (lub < 190 mg/dl).

Na podstawie artykułu „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” opublikowanego w Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

PIERWOTNA HIPERCHOLESTEROLEMIA I MIESZANA HIPERLIPIDEMIA

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} raz na dobę. Skuteczność 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 produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

HOMOZYGOTYCZNA HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Z 64 pacjentów, u których lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C u tych pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

DAWKOWANIE U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

CHOROBY NEREK NIE WPLYWAJĄ NA STĘŻENIE ATORWASTATYNY W OSOCZU ANI NA SKUTECZNOŚĆ PRODUKTU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}; ZATEM NIE JEST KONIECZNA MODYFIKACJA DAWKI.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

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

STOSOWANIE U DZIECI

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów. Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów to 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

4.3 Przeciwwskazania

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

WPLYW NA WĄTROBE

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Przed leczeniem

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

- 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 (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy.

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 podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

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

Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne pochodne kwasu fibrynowego oraz inhibitory proteazy HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rhabdomyolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobulinurii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści ze stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jednocześnie z którymś z wyżej wymienionych leków (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P-450 3A4

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itraconazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia

stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami. (patrz także punkt 4.4).

Inhibitory glikoproteiny P

Atorwastatyna oraz jej metabolity są substratami dla glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać biodostępność atorwastatyny.

Erytromycyna, klarytromycyna

Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała C_{max} i AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadziło do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny o 2,5 razy i AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i metabolitów) o 1,3 razy. Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P-450 3A4

Wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest nieznany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicycznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Inna terapia towarzysząca

Gemfibrozyl/pochodne kwasy fibrynowego

Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to prawdopodobnie prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić

hamowaniem transportu przez białko błonowe – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksyne powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%) gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} do leczenia.

Fenazon

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna

Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wykazało występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina

Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona poprzez jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Inne

W badaniach, w których produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} był stosowany wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała na dobę (ogólna ekspozycja).

U szczurów, stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego i obejmują one: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha; objawy te zwykle ustępują w trakcie terapii.

Z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych przypisywanych produktowi {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Niezbyt częste: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt częste: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Częste: bezsenność.
Niezbyt częste: niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.
Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka, świąd.

Niezbyt częste: pokrzywka.

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczna-rozpływna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt częste: szumy uszne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.

Niezbyt częste: miopatia.

Rzadkie: zapalenie mięśni, rhabdomioliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

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

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

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania dotyczące śmiertelności i chorobowości u pacjentów przyjmujących atorwastatynę jeszcze się nie zakończyły.

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 (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

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

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, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z 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 nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną 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 ≥ 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 uległy znamiennej redukcji (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie 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, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka	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 lata.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszskórna 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, $p=0,0592$).

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 P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem

przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalenie

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

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW:

- Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.
- Dzieci: nie ma danych farmakokinetycznych.
- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.
- Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.
- Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC₍₀₋₂₄₎ określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej.

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC₍₀₋₂₄₎. W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji, oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg masy ciała na dobę oraz nie miała działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodu kroskarmeloza
Polisorbat 80
Hyproloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Symetykon
Emulgatory stearynianowe
Kwas sorbowy
Wosk Candelilla

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Opakowania szpitalne zawierające 200 (10 × 20) lub 500 tabletek powlekanych.

Blistry składają się z folii kształtującej z poliamidu/folii aluminium/polichlorku winylu i tylnego listka wykonanego albo z termozgrzewalnej warstwy z papieru/poliestru/folii aluminiowej/winyłu, albo z termozgrzewalnej warstwy z folii aluminiowej/winyłu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

21 listopad 1996/ 31 październik 2001

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg zawiera 65,61 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczeniem „20” po jednej stronie i „PD 156” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hypercholesterolemia

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów 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.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u 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 (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, 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.

Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwienych celem terapii jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 3 mmol/l (lub < 115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego < 5 mmol/l (lub < 190 mg/dl).

Na podstawie artykułu „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” opublikowanego w Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

PIERWOTNA HIPERCHOLESTEROLEMIA I MIESZANA HIPERLIPIDEMIA

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} raz na dobę. Skuteczność 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 produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

HOMOZYGOTYCZNA HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Z 64 pacjentów, u których lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C u tych pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

DAWKOWANIE U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

CHOROBY NEREK NIE WPŁYWAJĄ NA STĘŻENIE ATORWASTATYNY W OSOCZU ANI NA SKUTECZNOŚĆ PRODUKTU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}; ZATEM NIE JEST KONIECZNA MODYFIKACJA DAWKI.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

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

STOSOWANIE U DZIECI

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów.

Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów to 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione

4.3 Przeciwwskazania

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

WPŁYW NA WĄTROBE

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Przed leczeniem

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

- 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 (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy.

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 podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

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

Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne pochodne kwasu fibrynowego oraz inhibitory proteazy HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rhabdomyolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek miogloburii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści ze stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jednocześnie z którymś z wyżej wymienionych leków (patrz. punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P-450 3A4

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz

inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami. (patrz także punkt 4.4).

Inhibitory glikoproteiny P

Atorwastatyna oraz jej metabolity są substratami dla glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać biodostępność atorwastatyny.

Erytromycyna, klarytromycyna

Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała $C_{\max}$ i AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadziło do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny o 2,5 razy i AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i metabolitów) o 1,3 razy. Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P-450 3A4

Wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest nieznany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicycznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Inna terapia towarzysząca

Gemfibrozyl/pochodne kwasy fibrynowego

Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glikuronowym. Może to prawdopodobnie prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić

hamowaniem transportu przez białko błonowe – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%) gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} do leczenia.

Fenazon

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna

Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wykazało występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina

Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona poprzez jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Inne

W badaniach, w których produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} był stosowany wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała na dobę (ogólna ekspozycja).

U szczurów, stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego i obejmują one: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha; objawy te zwykle ustępują w trakcie terapii.

Z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych przypisywanych produktowi {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Niezbyt częste: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt częste: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Częste: bezsenność.
Niezbyt częste: niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.
Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka, świąd.

Niezbyt częste: pokrzywka.

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt częste: szumy uszne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.

Niezbyt częste: miopatia.

Rzadkie: zapalenie mięśni, rabdomioliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG CoA w trakcie stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 budowane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstałe z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

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

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

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania dotyczące śmiertelności i chorobowości u pacjentów przyjmujących atorwastatynę jeszcze się nie zakończyły.

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 (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

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

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, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ($p=0,048$). Do tego efektu najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną 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 od 40 do 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 ≥ 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 uległy znamienemu zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie 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, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku 40 - 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 lata.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszłonna 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, $p=0,0592$).

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 P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem

przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalenie

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

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW:

- Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.
- Dzieci: nie ma danych farmakokinetycznych.
- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.
- Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.
- Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC₍₀₋₂₄₎ określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej.

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC₍₀₋₂₄₎. W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji, oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg masy ciała na dobę oraz nie miała działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodu kroskarmeloza
Polisorbat 80
Hyproloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Symetykon
Emulgatory stearynianowe
Kwas sorbowy
Wosk Candelilla

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Opakowania szpitalne zawierające 200 (10 × 20) lub 500 tabletek powlekanych.

Blistry składają się z folii kształtującej z poliamidu/folii aluminium/polichlorku winylu i tylnego listka wykonanego albo z termozgrzewalnej warstwy z papieru/poliestru/folii aluminiowej/winyłu, albo z termozgrzewalnej warstwy z folii aluminiowej/winyłu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

21 listopad 1996/ 31 październik 2001

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej)..

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg zawiera 131,22 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczeniem „40” po jednej stronie i „PD 157” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hypercholesterolemia

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów 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.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u 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 (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, 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.

Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwienych celem terapii jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 3 mmol/l (lub < 115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego < 5 mmol/l (lub < 190 mg/dl).

Na podstawie artykułu „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” opublikowanego w Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

PIERWOTNA HIPERCHOLESTEROLEMIA I MIESZANA HIPERLIPIDEMIA

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} raz na dobę. Skuteczność 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 produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

HOMOZYGOTYCZNA HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Z 64 pacjentów, u których lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C u tych pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

DAWKOWANIE U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na skuteczność produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}; zatem nie jest konieczna modyfikacja dawki.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

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

STOSOWANIE U DZIECI

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów.

Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów to 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione

4.3 Przeciwwskazania

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

WPŁYW NA WĄTROBE

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

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 rhabdomyolizy, 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 rhabdomyolizy. 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 (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.

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 podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

- Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie 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 podwyższona (> 5 razy GGN), lek należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy pGGN, 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 podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne pochodne kwasu fibrynowego czy inhibitory proteazy HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rabdomiolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek miogloburii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści ze stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jednocześnie z którymś z wyżej wymienionych leków (patrz. punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu 450 3A4

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i

klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itraconazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami. (patrz także punkt 4.4).

Inhibitory glikoproteiny P

Atorwastatyna oraz jej metabolity są substratami dla glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać biodostępność atorwastatyny.

Erytromycyna, klarytromycyna

Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała $C_{\max}$ i AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itraconazolu na dobę prowadziło do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny o 2,5 razy i AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i metabolitów) o 1,3 razy. Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P-450 3A4

Wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest nieznany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Inna terapia towarzysząca

Gemfibrozyl/pochodne kwasy fibrynowego

Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to prawdopodobnie prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło

się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić hamowaniem transportu przez białko błonowe – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%) gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} do leczenia.

Fenazon

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna

Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wykazało występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina

Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona poprzez jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Inne

W badaniach, w których produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} był stosowany wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała na dobę (ogólna ekspozycja).

U szczurów, stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego i obejmują one: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha; objawy te zwykle ustępują w trakcie terapii.

Z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych przypisywanych produktowi {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Niezbyt częste: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt częste: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Częste: bezsenność.
Niezbyt częste: niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.
Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka, świąd.

Niezbyt częste: pokrzywka.

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt częste: szumy uszne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.

Niezbyt częste: miopatia.

Rzadkie: zapalenie mięśni, rabdomioliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 niskiej gęstości (VLDL), i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

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

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

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania dotyczące śmiertelności i chorobowości u pacjentów przyjmujących atorwastatynę jeszcze się nie zakończyły.

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 (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

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

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, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z 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 nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną 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 ≥ 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 uległy znamienemu zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie 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, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka	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 lata.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszłkorna 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, $p=0,0592$).

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 P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem

przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalenie

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

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW:

- Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.
- Dzieci: nie ma danych farmakokinetycznych.
- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej licznych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.
- Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.
- Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC₍₀₋₂₄₎ określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej.

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC₍₀₋₂₄₎. W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji, oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg masy ciała na dobę oraz nie miała działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia węglan
Celuloza mikrokryształiczna
Laktoza jednowodna
Sodu kroskarmeloza
Polisorbat 80
Hypromeloz
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Symetykon
Emulgatory stearynianowe
Kwas sorbowy
Wosk Candelilla

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Opakowania szpitalne zawierające 200 (10 × 20) lub 500 tabletek powlekanych

Blistry składają się z folii kształtującej z poliamidu/folii aluminium/polichlorku winylu i tylnego listka wykonanego albo z termozgrzewalnej warstwy z papieru/poliestru/folii aluminiowej/winyłu, albo z termozgrzewalnej warstwy z folii aluminiowej/winyłu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

21 listopad 1996/ 31 październik 2001

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg zawiera 262,44 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczeniem „80” po jednej stronie i „PD 158” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hypercholesterolemia

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów 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.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u 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 (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, 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.

Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwienych celem terapii jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 3 mmol/l (lub < 115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego < 5 mmol/l (lub < 190 mg/dl).

Na podstawie artykułu „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” opublikowanego w Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

PIERWOTNA HIPERCHOLESTEROLEMIA I MIESZANA HIPERLIPIDEMIA

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} raz na dobę. Skuteczność 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 produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

HOMOZYGOTYCZNA HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Z 64 pacjentów, u których lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C u tych pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

DAWKOWANIE U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

CHOROBY NEREK NIE WPŁYWAJĄ NA STĘŻENIE ATORWASTATYNY W OSOCZU ANI NA SKUTECZNOŚĆ PRODUKTU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO};
ZATEM NIE JEST KONIECZNA MODYFIKACJA DAWKI.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

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

STOSOWANIE U DZIECI

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów. Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów to 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione

4.3 Przeciwwskazania

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

WPLYW NA WĄTROBE

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Przed leczeniem

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

- 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 (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.

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 podwyższona (> 5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

- Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie 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 podwyższona (>5 razy GGN), lek należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej
- Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpią, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne pochodne kwasu fibrynowego czy inhibitory proteazy HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rabdomiolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobinurii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści ze stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jednocześnie z którymś z wyżej wymienionych leków (patrz. punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P-450 3A4

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia

stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami. (patrz także punkt 4.4).

Inhibitory glikoproteiny P

Atorwastatyna oraz jej metabolity są substratami dla glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać biodostępność atorwastatyny.

Erytromycyna, klarytromycyna

Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała C_{max} i AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadziło do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny o 2,5 razy i AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i metabolitów) o 1,3 razy. Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P-450 3A4

Wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest nieznan. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Inna terapia towarzysząca

Gemfibrozyl/pochodne kwasy fibrynowego

Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to prawdopodobnie prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić

hamowaniem transportu przez białko błonowe – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksyne powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%) gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} do leczenia.

Fenazon

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna

Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wykazało występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina

Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona poprzez jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Inne

W badaniach, w których produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} był stosowany wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała na dobę (ogólna ekspozycja).

U szczurów, stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego i obejmują one: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha; objawy te zwykle ustępują w trakcie terapii.

Z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych przypisywanych produktowi {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Niezbyt częste: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt częste: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Częste: bezsenność.
Niezbyt częste: niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.
Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka, świąd.

Niezbyt częste: pokrzywka.

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt częste: szumy uszne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.

Niezbyt częste: miopatia.

Rzadkie: zapalenie mięśni, rhabdomyoliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG CoA w trakcie stosowania produktu {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. 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 produkt {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 niskiej gęstości (VLDL), i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

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

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

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania dotyczące śmiertelności i chorobowości u pacjentów przyjmujących atorwastatynę jeszcze się nie zakończyły.

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 (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

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

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, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z 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 nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną 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 ≥ 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 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 niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie 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 lata.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszłonna 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, $p=0,0592$).

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 P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem

przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalenie

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

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW:

- Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.
- Dzieci: nie ma danych farmakokinetycznych.
- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.
- Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.
- Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC₍₀₋₂₄₎ określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej.

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC₍₀₋₂₄₎. W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji, oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg masy ciała na dobę oraz nie miała działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodu kroskarmeloza
Polisorbat 80
Hyproloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Symetykon
Emulgatory stearynianowe
Kwas sorbowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Opakowania szpitalne zawierające 200 (10 × 20) lub 500 tabletek powlekanych.

Blistry składają się z folii kształtującej z poliamidu/folii aluminium/polichlorku winylu i tylnego listka wykonanego albo z termozgrzewalnej warstwy z papieru/poliestru/folii aluminiowej/winyłu, albo z termozgrzewalnej warstwy z folii aluminiowej/winyłu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

21 listopad 1996/ 31 październik 2001

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

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton opakowania blistrowego (blistry 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletek)
Naklejka opakowania szpitalnego (blistry 200, 500 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 tabletki powlekane zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

4 tabletki
7 tabletek
10 tabletek
14 tabletek
20 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
50 tabletek
56 tabletek
84 tabletek
98 tabletek
100 tabletek
200 tabletek
500 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosować wyłącznie doustnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Stosować ściśle według zaleceń lekarza.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone przed przypadkowym otwarciem.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii:

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

{blistry o zawartości 7 tabletek – skrócone nazwy dni tygodnia mogą być wydrukowane na folii do każdej tabletki np. PON, WT, ŚRO, CZW, PT, SOB, ND}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**Karton opakowania blistrowego (blistry 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletek)
Naklejka opakowania szpitalnego (blistry 200, 500 tabletek)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

4 tabletki
7 tabletek
10 tabletek
14 tabletek
20 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
50 tabletek
56 tabletek
84 tabletek
98 tabletek
100 tabletek
200 tabletek
500 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosować wyłącznie doustnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Stosować ściśle według zaleceń lekarza.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone przed przypadkowym otwarciem.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii:

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

{blistry o zawartości 7 tabletek – skrócone nazwy dni tygodnia mogą być wydrukowane na folii do każdej tabletki np. PON, WT, ŚRO, CZW, PT, SOB, ND}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**Karton opakowania blistrowego (blistry 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletek)
Naklejka opakowania szpitalnego (blistry 200, 500 tabletek)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 tabletka powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

4 tabletki
7 tabletek
10 tabletek
14 tabletek
20 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
50 tabletek
56 tabletek
84 tabletek
98 tabletek
100 tabletek
200 tabletek
500 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosować wyłącznie doustnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Stosować ściśle według zaleceń lekarza.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone przed przypadkowym otwarciem.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Nr serii:

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

{blistry o zawartości 7 tabletek – skrócone nazwy dni tygodnia mogą być wydrukowane na folii do każdej tabletki np. PON, WT, ŚRO, CZW, PT, SOB, ND}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton opakowania blistrowego (blistry 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletek)
Naklejka opakowania szpitalnego (blistry 200, 500 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 tabletkę powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

4 tabletki
7 tabletek
10 tabletek
14 tabletek
20 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
50 tabletek
56 tabletek
84 tabletek
98 tabletek
100 tabletek
200 tabletek
500 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosować wyłącznie doustnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Stosować ściśle według zaleceń lekarza.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zabezpieczone przed przypadkowym otwarciem.
Nie używać, gdy opakowanie jest uszkodzone.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii:

Nr serii/termin ważności: na opakowaniu bezpośrednim (oznakowanie wyłącznie na opakowaniu szpitalnym)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

{blistry o zawartości 7 tabletek – skrócone nazwy dni tygodnia mogą być wydrukowane na folii do każdej tabletki np. PON, WT, ŚRO, CZW, PT, SOB, ND}

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg
3. Jak stosować {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg
6. Inne informacje

1. CO TO JEST {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy do grupy leków nazywanych, statynami, które regulują przemiany lipidów (tłuszczów) w organizmie.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów określanych jako cholesterol i triglicerydy we krwi, gdy sama dieta ubogotłuszczowa i zmiany trybu życia nie są skuteczne. {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może także być stosowany w celu zredukowania ryzyka chorób serca, nawet wówczas, gdy stężenie cholesterolu jest prawidłowe. Podczas leczenia należy kontynuować standardową dietę o zmniejszonej zawartości cholesterolu.

Cholesterol jest substancją naturalnie występującą w organizmie, niezbędną do prawidłowego rozwoju. Jeżeli jednak we krwi występuje zbyt dużo cholesterolu, może on odkładać się na ścianach naczyń krwionośnych, co z czasem może doprowadzić do ich zablokowania. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn chorób serca. Zostało potwierdzone, że podwyższone stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca. Do innych czynników zwiększających ryzyko chorób serca należy nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadwaga, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu oraz występowanie chorób serca u osób spokrewnionych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

Kiedy nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub na jakiegokolwiek inny podobny lek stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów we krwi – szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 5.
- jeśli u pacjenta występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono niewyjaśnione, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,

- u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i nie stosujących skutecznej antykoncepcji,
- u kobiet w ciąży, zamierzających zajść w ciążę lub karmiących piersią,
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę mięśni określaną jako miopatia (powtarzające się lub niewyjaśnione bóle mięśni).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w następujących sytuacjach:

- w przypadku problemów z nerkami,
- w przypadku niedoczynności tarczycy,
- w przypadku powtarzających się lub niewyjaśnionych bólów mięśni bądź problemów z mięśniami w przeszłości lub podobnych problemów u osób spokrewnionych,
- w przypadku problemów z mięśniami podczas stosowanego w przeszłości leczenia innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów (np. innymi statynami lub fibratami),
- w przypadku regularnego spożywania alkoholu w dużych ilościach,
- w przypadku chorób wątroby,
- u pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia,
- pacjenci, których lekarz poinformował o nietolerancji niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem opisywanego leku.

U pacjentów, których dotyczą którekolwiek z powyższych sytuacji, lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} oraz w miarę możliwości podczas leczenia w celu monitorowania ryzyka działań niepożądanych dotyczących mięśni.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg z innymi lekami

Niektóre leki mogą wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Są to:

- leki modyfikujące działanie układu odpornościowego, np. cyklosporyna,
- niektóre antybiotyki i leki przeciwgrzybicze, np. erytromycyna, klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna,
- inne leki regulujące stężenie lipidów, np. gemfibrozyl, inne fibraty, pochodne kwasu nikotynowego, kolestypol,
- niektóre blokery kanału wapniowego stosowane w dławicy piersiowej lub nadciśnieniu tętniczym, np. nifedypina, a także leki regulujące rytm serca, np. digoksyna,
- niektóre benzodiazepiny stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i innych chorób, np. nefazodon,
- inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- do innych leków, o których wiadomo, że wykazują interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, należy warfaryna (która zmniejsza krzepliwość krwi), doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina (lek przeciwdrgawkowy stosowany w leczeniu padaczki) oraz leki zobojętniające kwas żołądkowy (leki stosowane w niestrawności, zawierające glin lub magnez).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty gdyż mogą one wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg z jedzeniem i piciem

Sok grejpfrutowy

Nie należy spożywać więcej niż jedną lub dwie małe szklanki soku grejpfrutowego dziennie, gdyż większe ilości soku grejpfrutowego mogą zmieniać działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Alkohol

Podczas przyjmowania opisywanego leku należy unikać spożywania nadmiernej ilości alkoholu. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w punkcie 2 "Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg".

Ciąża

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} przez kobiety, które są w ciąży, mogą być w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę, jest przeciwwskazane. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli lek wpływa na koncentrację, nie należy prowadzić pojazdów. Jeżeli lek wpływa na zdolność korzystania z jakichkolwiek narzędzi lub urządzeń mechanicznych, nie należy ich używać.

3. JAK STOSOWAĆ {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

Zazwyczaj stosowana dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, to 10 mg na dobę. Dawka ta w razie potrzeby może być zwiększana przez lekarza aż do dawki, jakiej potrzebuje pacjent. Lekarz dostosowuje dawkę leku w odstępach co najmniej 4-tygodniowych. Maksymalna dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} to 80 mg raz na dobę.

Tabletki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy połykać w całości, popijając je wodą; mogą one być przyjmowane o dowolnej porze dnia, podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Należy jednak starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zaleci stosowanie diety o niskiej zawartości cholesterolu; dietę tę należy kontynuować podczas leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg.

Czas trwania leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg jest określany przez lekarza.

W przypadku wrażenia, że działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (więcej niż typowa dawka dobową), należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

W przypadku zapomnienia o przyjęciu leku, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę w przewidzianym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Następujące działania niepożądane są ważne i w razie wystąpienia wymagają niezwłocznego działania:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem). Jest to bardzo rzadka reakcja, która może być niebezpieczna. W razie jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- W pojedynczych przypadkach u pacjentów obserwowano osłabienie mięśniowe lub zapalenie mięśni, które w bardzo rzadko zmieniał się w ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu chorobę (określaną jako "rozpad mięśni prądkowanych"). W razie wystąpienia osłabienia mięśniowego, tkliwości uciskowej lub bólu mięśni, zwłaszcza w połączeniu ze złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, należy przerwać przyjmowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadkie powikłania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u 9 999 osób działania te prawdopodobnie nie wystąpią).

- W razie wystąpienia problemów z niespodziewanym lub nietypowym krwawieniem albo zasinieniem (siniaki) należy wziąć pod uwagę zaburzenia czynności wątroby. W takim przypadku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}:

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może u niektórych pacjentów powodować działania niepożądane. Częste działania niepożądane występują u co najmniej 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów u najwyżej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Nudności, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, bóle głowy, bóle mięśni, osłabienie, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, reakcje alergiczne, drętwienie, bóle stawów i ból pleców, astenia, obrzęki obwodowe, swędzenie.

U pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub inne podobne leki obserwowano także inne, niezbyt często występujące działania niepożądane. Nie wszystkie z tych działań musiały wynikać ze stosowania tych leków; działania niezbyt częste występują u mniej niż 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Anoreksja (utrata apetytu), drętwienie lub mrowienie palców rąk i stóp, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni, nieoczekiwane krwawienie lub zasinienia (siniaki), dzwonienie w uszach lub w głowie, przyrost masy ciała, utrata pamięci, pokrzywka, złe samopoczucie, impotencja, wypadanie włosów, zapalenie trzustki (powodujące ból brzucha).

Działania rzadkie występują u mniej niż 10 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 990 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Zmniejszenie wrażliwości skóry na delikatny dotyk lub na ból, tkliwość mięśni, wysypka pęcherzykowa, obrzęki obwodowe (np. obrzęk kostek), zapalenie wątroby, żółtaczka (zażółcenie skóry i białek oczu), rozpad mięśni prażkowanych (silne bóle i osłabienie mięśni, którym często towarzyszy gorączka).

Bardzo rzadkie działania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 osób przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 999 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem), zespół Stevensa-Johnsona (ciężka pęcherzowa choroba skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), rumień wielopostaciowy (plamista, czerwona wysypka). Obserwowano także zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą należy nadal uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi).

W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych nie wymienionych w niniejszej ulotce należy poinformować o nich lekarza. Lekarz zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg jeśli widoczne są oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg

Substancją czynną leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest atorwastatyna. Każda tabletką zawiera 10 mg, atorwastatyny w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny.

Inne składniki leku to: węglan wapnia, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza, sól sodowa kroskarmelozy, polisorb 80, hydroksypropyloceluloza i stearynian magnezu.

Otoczka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zawiera: hypromelozę, makrogol 8000, dwutlenek tytanu (E171), talk, symetykon, stearynian makrogolu i kwas sorbowy. Tabletki 10 mg, 20 mg i 40 mg zawierają ponadto wosk Candelilla.

Jak wygląda lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} są białe i mają owalny kształt. Są one oznaczone liczbą 10, 20, 40 lub 80 po jednej stronie oraz PD155, PD156, PD157 lub PD158 po drugiej stronie.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach szpitalnych, zawierających 200 (10 x 20) lub 500 tabletek powielanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Dania	Zarator
Finlandia	Lipitor
Niemcy	Sortis
Grecja	Lipitor
Włochy	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalia	Zarator
Holandia	Lipitor
Hiszpania	Zarator
Szwecja	Lipitor

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg
3. Jak stosować {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg
6. Inne informacje

1. CO TO JEST {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy do grupy leków nazywanych, statynami, które regulują przemiany lipidów (tłuszczów) w organizmie.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów określanych jako cholesterol i triglicerydy we krwi, gdy sama dieta ubogotłuszczowa i zmiany trybu życia nie są skuteczne. {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może także być stosowany w celu zredukowania ryzyka chorób serca, nawet wówczas, gdy stężenie cholesterolu jest prawidłowe. Podczas leczenia należy kontynuować standardową dietę o zmniejszonej zawartości cholesterolu.

Cholesterol jest substancją naturalnie występującą w organizmie, niezbędną do prawidłowego rozwoju. Jeżeli jednak we krwi występuje zbyt dużo cholesterolu, może on odkładać się na ścianach naczyń krwionośnych, co z czasem może doprowadzić do ich zablokowania. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn chorób serca. Zostało potwierdzone, że podwyższone stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca. Do innych czynników zwiększających ryzyko chorób serca należy nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadwaga, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu oraz występowanie chorób serca u osób spokrewnionych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

Kiedy nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub na jakiegokolwiek inny podobny lek stosowany do zmniejszania stężenia lipidów we krwi – szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 5.
- jeśli u pacjenta występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono niewyjaśnione, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,
- u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i nie stosujących skutecznej antykoncepcji,

- u kobiet w ciąży, zamierzających zajść w ciążę lub karmiących piersią,
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę mięśni określaną jako miopatia (powtarzające się lub niewyjaśnione bóle mięśni).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w następujących sytuacjach:

- w przypadku problemów z nerkami,
- w przypadku niedoczynności tarczycy,
- w przypadku powtarzających się lub niewyjaśnionych bólów mięśni bądź problemów z mięśniami w przeszłości lub podobnych problemów u osób spokrewnionych,
- w przypadku problemów z mięśniami podczas stosowanego w przeszłości leczenia innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów (np. innymi statynami lub fibratami),
- w przypadku regularnego spożywania alkoholu w dużych ilościach,
- w przypadku chorób wątroby,
- u pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia,
- pacjenci, których lekarz poinformował o nietolerancji niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem opisywanego leku.

U pacjentów, których dotyczą którekolwiek z powyższych sytuacji, lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} oraz w miarę możliwości podczas leczenia w celu monitorowania ryzyka działań niepożądanych dotyczących mięśni.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg z innymi lekami

Niektóre leki mogą wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Są to:

- leki modyfikujące działanie układu odpornościowego, np. cyklosporyna,
- niektóre antybiotyki i leki przeciwgrzybicze, np. erytromycyna, klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna,
- inne leki regulujące stężenie lipidów, np. gemfibrozyl, inne fibraty, pochodne kwasu nikotynowego, kolestypol,
- niektóre blokery kanału wapniowego stosowane w dławicy piersiowej lub nadciśnieniu tętniczym, np. nifedypina, a także leki regulujące rytm serca, np. digoksyna,
- niektóre benzodiazepiny stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i innych chorób, np. nefazodon,
- inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- do innych leków, o których wiadomo, że wykazują interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, należy warfaryna (która zmniejsza krzepliwość krwi), doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina (lek przeciwdrgawkowy stosowany w leczeniu padaczki) oraz leki zobojętniające kwas żołądkowy (leki stosowane w niestrawności, zawierające glin lub magnez).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty gdyż mogą one wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg z jedzeniem i piciem

Sok grejpfrutowy

Nie należy spożywać więcej niż jedną lub dwie małe szklanki soku grejpfrutowego dziennie, gdyż większe ilości soku grejpfrutowego mogą zmieniać działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Alkohol

Podczas przyjmowania opisywanego leku należy unikać spożywania nadmiernej ilości alkoholu. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w punkcie 2 „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg”.

Ciąża

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} przez kobiety, które są w ciąży, mogą być w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę, jest przeciwwskazane. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} podczas karmienia piersią. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli lek wpływa na koncentrację, nie należy prowadzić pojazdów. Jeżeli lek wpływa na zdolność korzystania z jakichkolwiek narzędzi lub urządzeń mechanicznych, nie należy ich używać.

3. JAK STOSOWAĆ {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

Zazwyczaj stosowana dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, to 10 mg na dobę. Dawka ta w razie potrzeby może być zwiększana przez lekarza aż do dawki, jakiej potrzebuje pacjent. Lekarz dostosowuje dawkę leku w odstępach co najmniej 4-tygodniowych. Maksymalna dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} to 80 mg raz na dobę.

Tabletki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy połykać w całości, popijając je wodą; mogą one być przyjmowane o dowolnej porze dnia, podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Należy jednak starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zaleci stosowanie diety o niskiej zawartości cholesterolu; dietę tę należy kontynuować podczas leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg.

Czas trwania leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg jest określany przez lekarza. W przypadku wrażenia, że działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (więcej niż typowa dawka dobową), należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

W przypadku zapomnienia o przyjęciu leku, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę w przewidzianym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów

niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Następujące działania niepożądane są ważne i w razie wystąpienia wymagają niezwłocznego działania:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem). Jest to bardzo rzadka reakcja, która może być niebezpieczna. W razie jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- W pojedynczych przypadkach u pacjentów obserwowano osłabienie mięśniowe lub zapalenie mięśni, które w bardzo rzadkozmieniało się w ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu chorobę (określaną jako "rozpad mięśni prążkowanych"). W razie wystąpienia osłabienia mięśniowego, tkliwości uciskowej lub bólu mięśni, zwłaszcza w połączeniu ze złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, należy przerwać przyjmowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadkie powikłania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u 9 999 osób działania te prawdopodobnie nie wystąpią).

- W razie wystąpienia problemów z niespodziewanym lub nietypowym krwawieniem albo zasinieniem (siniaki) należy wziąć pod uwagę zaburzenia czynności wątroby. W takim przypadku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}:

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może u niektórych pacjentów powodować działania niepożądane. Częste działania niepożądane występują u co najmniej 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów u najwyżej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Nudności, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, bóle głowy, bóle mięśni, osłabienie, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, reakcje alergiczne, drętwienie, bóle stawów i ból pleców, astenia, obrzęki obwodowe, swędzenie.

U pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub inne podobne leki obserwowano także inne, niezbyt często występujące działania niepożądane. Nie wszystkie z tych działań musiały wynikać ze stosowania tych leków; działania niezbyt częste występują u mniej niż 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Anoreksja (utrata apetytu), drętwienie lub mrowienie palców rąk i stóp, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni, nieoczekiwane krwawienie lub zasinienia (siniaki), dzwonienie w uszach lub w głowie, przyrost masy ciała, utrata pamięci, pokrzywka, złe samopoczucie, impotencja, wypadanie włosów, zapalenie trzustki (powodujące ból brzucha).

Działania rzadkie występują u mniej niż 10 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 990 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Zmniejszenie wrażliwości skóry na delikatny dotyk lub na ból, tkliwość mięśni, wysypka pęcherzykowa, obrzęki obwodowe (np. obrzęk kostek), zapalenie wątroby, żółtaczką (zażółcenie skóry i białek oczu), rozpad mięśni prążkowanych (silne bóle i osłabienie mięśni, którym często towarzyszy gorączka).

Bardzo rzadkie działania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 osób przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 999 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem), zespół Stevensa-Johnsona (ciężka pęcherzowa choroba skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), rumień wielopostaciowy (plamista, czerwona wysypka). Obserwowano także zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą należy nadal uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi).

W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych nie wymienionych w niniejszej ulotce należy poinformować o nich lekarza. Lekarz zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg jeśli widoczne są oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg

Substancją czynną leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest atorwastatyna. Każda tabletką zawiera 20 mg, atorwastatyny w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny.

Inne składniki leku to: węglan wapnia, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza, sól sodowa kroskarmelozy, polisorbat 80, hydroksypropyloceluloza i stearynian magnezu.

Otoczka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zawiera: hypromelozę, makrogol 8000, dwutlenek tytanu (E171), talk, symetykon, stearynian makrogolu i kwas sorbowy. Tabletki 10 mg, 20 mg i 40 mg zawierają ponadto воск Candelilla.

Jak wygląda lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 20 mg i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} są białe i mają owalny kształt. Są one oznaczone liczbą 10, 20, 40 lub 80 po jednej stronie oraz PD155, PD156, PD157 lub PD158 po drugiej stronie.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 10 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach szpitalnych, zawierających 200 (10 x 20) lub 500 tabletek powielanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Dania	Zarator
Finlandia	Lipitor
Niemcy	Sortis
Grecja	Lipitor
Włochy	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalia	Zarator
Holandia	Lipitor
Hiszpania	Zarator
Szwecja	Lipitor

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg
3. Jak stosować {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg
6. Inne informacje

1. CO TO JEST {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy do grupy leków nazywanych, statynami, które regulują przemiany lipidów (tłuszczów) w organizmie.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany zmniejszenia stężenia lipidów określanych jako cholesterol i triglicerydy we krwi, gdy sama dieta ubogotłuszczowa i zmiany trybu życia nie są skuteczne. {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może także być stosowany w celu zredukowania ryzyka chorób serca, nawet wówczas, gdy stężenie cholesterolu jest prawidłowe. Podczas leczenia należy kontynuować standardową dietę o zmniejszonej zawartości cholesterolu.

Cholesterol jest substancją naturalnie występującą w organizmie, niezbędną do prawidłowego rozwoju. Jeżeli jednak we krwi występuje zbyt dużo cholesterolu, może on odkładać się na ścianach naczyń krwionośnych, co z czasem może doprowadzić do ich zablokowania. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn chorób serca. Zostało potwierdzone, że podwyższone stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca. Do innych czynników zwiększających ryzyko chorób serca należy nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadwaga, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu oraz występowanie chorób serca u osób spokrewnionych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

Kiedy nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub na jakiegokolwiek inny podobny lek stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów we krwi – szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 5.
- jeśli u pacjenta występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono niewyjaśnione, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,

- u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i nie stosujących skutecznej antykoncepcji,
- u kobiet w ciąży, zamierzających zajść w ciążę lub karmiących piersią,
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę mięśni określaną jako miopatia (powtarzające się lub niewyjaśnione bóle mięśni).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w następujących sytuacjach:

- w przypadku problemów z nerkami,
- w przypadku niedoczynności tarczycy,
- w przypadku powtarzających się lub niewyjaśnionych bólów mięśni bądź problemów z mięśniami w przeszłości lub podobnych problemów u osób spokrewnionych,
- w przypadku problemów z mięśniami podczas stosowanego w przeszłości leczenia innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów (np. innymi statynami lub fibratami),
- w przypadku regularnego spożywania alkoholu w dużych ilościach,
- w przypadku chorób wątroby,
- u pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia,
- pacjenci, których lekarz poinformował o nietolerancji niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem opisywanego leku.

U pacjentów, których dotyczą którekolwiek z powyższych sytuacji, lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} oraz w miarę możliwości podczas leczenia w celu monitorowania ryzyka działań niepożądanych dotyczących mięśni.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg z innymi lekami

Niektóre leki mogą wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Są to:

- leki modyfikujące działanie układu odpornościowego, np. cyklosporyna,
- niektóre antybiotyki i leki przeciwwgrzybicze, np. erytromycyna, klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna,
- inne leki regulujące stężenie lipidów, np. gemfibrozyl, inne fibraty, pochodne kwasu nikotynowego, kolestypol,
- niektóre blokery kanału wapniowego stosowane w dławicy piersiowej lub nadciśnieniu tętniczym, np. nifedypina, a także leki regulujące rytm serca, np. digoksyna,
- niektóre benzodiazepiny stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i innych chorób, np. nefazodon,
- inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- do innych leków, o których wiadomo, że wykazują interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, należy warfaryna (która zmniejsza krzepliwość krwi), doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina (lek przeciwdrgawkowy stosowany w leczeniu padaczki) oraz leki zobojętniające kwas żołądkowy (leki stosowane w niestrawności, zawierające glin lub magnez).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty gdyż mogą one wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg z jedzeniem i piciem

Sok grejpfrutowy

Nie należy spożywać więcej niż jedną lub dwie małe szklanki soku grejpfrutowego dziennie, gdyż większe ilości soku grejpfrutowego mogą zmieniać działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Alkohol

Podczas przyjmowania opisywanego leku należy unikać spożywania nadmiernej ilości alkoholu. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w punkcie 2 "Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg".

Ciąża

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} przez kobiety, które są w ciąży, mogą być w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę, jest przeciwwskazane. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli lek wpływa na koncentrację, nie należy prowadzić pojazdów. Jeżeli lek wpływa na zdolność korzystania z jakichkolwiek narzędzi lub urządzeń mechanicznych, nie należy ich używać.

3. JAK STOSOWAĆ {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

Zazwyczaj stosowana dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, to 10 mg na dobę. Dawka ta w razie potrzeby może być zwiększana przez lekarza aż do dawki, jakiej potrzebuje pacjent. Lekarz dostosowuje dawkę leku w odstępach co najmniej 4-tygodniowych. Maksymalna dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} to 80 mg raz na dobę.

Tabletki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy połykać w całości, popijając je wodą; mogą one być przyjmowane o dowolnej porze dnia, podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Należy jednak starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zaleci stosowanie diety o niskiej zawartości cholesterolu; dietę tę należy kontynuować podczas leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg.

Czas trwania leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg jest określany przez lekarza. W przypadku wrażenia, że działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (więcej niż typowa dawka dobową), należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

W przypadku zapomnienia o przyjęciu leku, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę w przewidzianym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Następujące działania niepożądane są ważne i w razie wystąpienia wymagają niezwłocznego działania:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem). Jest to bardzo rzadka reakcja, która może być niebezpieczna. W razie jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- W pojedynczych przypadkach u pacjentów obserwowano osłabienie mięśniowe lub zapalenie mięśni, które w bardzo rzadko zmieniał się w ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu chorobę (określaną jako "rozpad mięśni prądkowanych"). W razie wystąpienia osłabienia mięśniowego, tkliwości uciskowej lub bólu mięśni, zwłaszcza w połączeniu ze złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, należy przerwać przyjmowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadkie powikłania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u 9 999 osób działania te prawdopodobnie nie wystąpią).

- W razie wystąpienia problemów z niespodziewanym lub nietypowym krwawieniem albo zasinieniem (siniaki) należy wziąć pod uwagę zaburzenia czynności wątroby. W takim przypadku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}:

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może u niektórych pacjentów powodować działania niepożądane. Częste działania niepożądane występują u co najmniej 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów u najwyżej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Nudności, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, bóle głowy, bóle mięśni, osłabienie, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, reakcje alergiczne, drętwienie, bóle stawów i ból pleców, astenia, obrzęki obwodowe, swędzenie.

U pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub inne podobne leki obserwowano także inne, niezbyt często występujące działania niepożądane. Nie wszystkie z tych działań musiały wynikać ze stosowania tych leków; działania niezbyt często występują u mniej niż 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Anoreksja (utrata apetytu), drętwienie lub mrowienie palców rąk i stóp, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni, nieoczekiwane krwawienie lub zasinienia (siniaki), dzwonienie w uszach lub w głowie, przyrost masy ciała, utrata pamięci, pokrzywka, złe samopoczucie, impotencja, wypadanie włosów, zapalenie trzustki (powodujące ból brzucha).

Działania rzadkie występują u mniej niż 10 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 990 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Zmniejszenie wrażliwości skóry na delikatny dotyk lub na ból, tkliwość mięśni, wysypka pęcherzykowa, obrzęki obwodowe (np. obrzęk kostek), zapalenie wątroby, żółtaczką

(zażółcenie skóry i białek oczu), rozpad mięśni prażkowanych (silne bóle i osłabienie mięśni, którym często towarzyszy gorączka).

Bardzo rzadkie działania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 osób przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 999 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem), zespół Stevensa-Johnsona (ciężka pęcherzowa choroba skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), rumień wielopostaciowy (plamista, czerwona wysypka). Obserwowano także zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą należy nadal uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi).

W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych nie wymienionych w niniejszej ulotce należy poinformować o nich lekarza. Lekarz zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg jeśli widoczne są oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg

Substancją czynną leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest atorwastatyna. Każda tabletką zawiera 40 mg atorwastatyny w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny.

Inne składniki leku to: węglan wapnia, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza, sól sodowa kroskarmelozy, polisorb 80, hydroksypropyloceluloza i stearynian magnezu.

Otoczka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zawiera: hypromelozę, makrogol 8000, dwutlenek tytanu (E171), talk, symetykon, stearynian makrogolu i kwas sorbowy. Tabletki 10 mg, 20 mg i 40 mg zawierają ponadto wosk Candelilla.

Jak wygląda lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} są białe i mają owalny kształt. Są one oznaczone liczbą 10, 20, 40 lub 80 po jednej stronie oraz PD155, PD156, PD157 lub PD158 po drugiej stronie.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 40 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach szpitalnych, zawierających 200 (10 x 20) lub 500 tabletek powielanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Dania	Zarator
Finlandia	Lipitor
Niemcy	Sortis
Grecja	Lipitor
Włochy	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalia	Zarator
Holandia	Lipitor
Hiszpania	Zarator
Szwecja	Lipitor

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

ULOTKA DLA PACJENTA

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg tabletki powlekane

Atorwastatyna w postaci soli wapniowej

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg
3. Jak stosować {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg
6. Inne informacje

1. CO TO JEST {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy do grupy leków nazywanych, statynami, które regulują przemiany lipidów (tłuszczów) w organizmie.

{NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów określanych jako cholesterol i triglicerydy we krwi, gdy sama dieta ubogotłuszczowa i zmiany trybu życia nie są skuteczne. {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może także być stosowany w celu zredukowania ryzyka chorób serca, nawet wówczas, gdy stężenie cholesterolu jest prawidłowe. Podczas leczenia należy kontynuować standardową dietę o zmniejszonej zawartości cholesterolu.

Cholesterol jest substancją naturalnie występującą w organizmie, niezbędną do prawidłowego rozwoju. Jeżeli jednak we krwi występuje zbyt dużo cholesterolu, może on odkładać się na ścianach naczyń krwionośnych, co z czasem może doprowadzić do ich zablokowania. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn chorób serca. Zostało potwierdzone, że podwyższone stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca. Do innych czynników zwiększających ryzyko chorób serca należy nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadwaga, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu oraz występowanie chorób serca u osób spokrewnionych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

Kiedy nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub na jakiegokolwiek inny podobny lek stosowany do zmniejszenia stężenia lipidów we krwi – szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 5.
- jeśli u pacjenta występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono niewyjaśnione, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,

- u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i nie stosujących skutecznej antykoncepcji,
- u kobiet w ciąży, zamierzających zajść w ciążę lub karmiących piersią,
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę mięśni określaną jako miopatia (powtarzające się lub niewyjaśnione bóle mięśni).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} w następujących sytuacjach:

- w przypadku problemów z nerkami,
- w przypadku niedoczynności tarczycy,
- w przypadku powtarzających się lub niewyjaśnionych bólów mięśni bądź problemów z mięśniami w przeszłości lub podobnych problemów u osób spokrewnionych,
- w przypadku problemów z mięśniami podczas stosowanego w przeszłości leczenia innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów (np. innymi statynami lub fibratami),
- w przypadku regularnego spożywania alkoholu w dużych ilościach,
- w przypadku chorób wątroby,
- u pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia,
- pacjenci, których lekarz poinformował o nietolerancji niektórych cukrów, powinni skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem opisywanego leku.

U pacjentów, których dotyczą którekolwiek z powyższych sytuacji, lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} oraz w miarę możliwości podczas leczenia w celu monitorowania ryzyka działań niepożądanych dotyczących mięśni.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg z innymi lekami

Niektóre leki mogą wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}. Są to:

- leki modyfikujące działanie układu odpornościowego, np. cyklosporyna,
- niektóre antybiotyki i leki przeciwgrzybicze, np. erytromycyna, klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna,
- inne leki regulujące stężenie lipidów, np. gemfibrozyl, inne fibraty, pochodne kwasu nikotynowego, kolestypol,
- niektóre blokery kanału wapniowego stosowane w dławicy piersiowej lub nadciśnieniu tętniczym, np. nifedypina, a także leki regulujące rytm serca, np. digoksyna,
- niektóre benzodiazepiny stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i innych chorób, np. nefazodon,
- inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- do innych leków, o których wiadomo, że wykazują interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, należy warfaryna (która zmniejsza krzepliwość krwi), doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina (lek przeciwdrgawkowy stosowany w leczeniu padaczki) oraz leki zobojętniające kwas żołądkowy (leki stosowane w niestrawności, zawierające glin lub magnez).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty gdyż mogą one wykazywać interakcje z lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg z jedzeniem i piciem

Sok grejpfrutowy

Nie należy spożywać więcej niż jedną lub dwie małe szklanki soku grejpfrutowego dziennie, gdyż większe ilości soku grejpfrutowego mogą zmieniać działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}.

Alkohol

Podczas przyjmowania opisywanego leku należy unikać spożywania nadmiernej ilości alkoholu. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w punkcie 2 "Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg".

Ciąża

Stosowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} przez kobiety, które są w ciąży, mogą być w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę, jest przeciwwskazane. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli lek wpływa na koncentrację, nie należy prowadzić pojazdów. Jeżeli lek wpływa na zdolność korzystania z jakichkolwiek narzędzi lub urządzeń mechanicznych, nie należy ich używać.

3. JAK STOSOWAĆ {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

Zazwyczaj stosowana dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}, to 10 mg na dobę. Dawka ta w razie potrzeby może być zwiększana przez lekarza aż do dawki, jakiej potrzebuje pacjent. Lekarz dostosowuje dawkę leku w odstępach co najmniej 4-tygodniowych. Maksymalna dawka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} to 80 mg raz na dobę.

Tabletki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} należy połykać w całości, popijając je wodą; mogą one być przyjmowane o dowolnej porze dnia, podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Należy jednak starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zaleci stosowanie diety o niskiej zawartości cholesterolu; dietę tę należy kontynuować podczas leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg.

Czas trwania leczenia lekiem {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg jest określany przez lekarza.

W przypadku wrażenia, że działanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (więcej niż typowa dawka dobową), należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

W przypadku zapomnienia o przyjęciu leku, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę w przewidzianym czasie.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Następujące działania niepożądane są ważne i w razie wystąpienia wymagają niezwłocznego działania:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem). Jest to bardzo rzadka reakcja, która może być niebezpieczna. W razie jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- W pojedynczych przypadkach u pacjentów obserwowano osłabienie mięśniowe lub zapalenie mięśni, które w bardzo rzadko zmieniano się w ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu chorobę (określaną jako "rozpad mięśni prążkowanych"). W razie wystąpienia osłabienia mięśniowego, tkliwości uciskowej lub bólu mięśni, zwłaszcza w połączeniu ze złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, należy przerwać przyjmowanie leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} i niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Bardzo rzadkie powikłania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u 9 999 osób działania te prawdopodobnie nie wystąpią).

- W razie wystąpienia problemów z niespodziewanym lub nietypowym krwawieniem albo zasinieniem (siniaki) należy wziąć pod uwagę zaburzenia czynności wątroby. W takim przypadku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO}:

Jak każdy lek, {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} może u niektórych pacjentów powodować działania niepożądane. Częste działania niepożądane występują u co najmniej 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów u najwyżej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Nudności, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, bóle głowy, bóle mięśni, osłabienie, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, reakcje alergiczne, drętwienie, bóle stawów i ból pleców, astenia, obrzęki obwodowe, swędzenie.

U pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} lub inne podobne leki obserwowano także inne, niezbyt często występujące działania niepożądane. Nie wszystkie z tych działań musiały wynikać ze stosowania tych leków; działania niezbyt częste występują u mniej niż 100 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 900 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Anoreksja (utrata apetytu), drętwienie lub mrowienie palców rąk i stóp, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni, nieoczekiwane krwawienie lub zasinienia (siniaki), dzwonienie w uszach lub w głowie, przyrost masy ciała, utrata pamięci, pokrzywka, złe samopoczucie, impotencja, wypadanie włosów, zapalenie trzustki (powodujące ból brzucha).

Działania rzadkie występują u mniej niż 10 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 990 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Zmniejszenie wrażliwości skóry na delikatny dotyk lub na ból, tkliwość mięśni, wysypka pęcherzykowa, obrzęki obwodowe (np. obrzęk kostek), zapalenie wątroby, żółtaczka (zażółcenie skóry i białek oczu), rozpad mięśni prażkowanych (silne bóle i osłabienie mięśni, którym często towarzyszy gorączka).

Bardzo rzadkie działania występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} (oznacza to, że na każdych 10 000 osób przyjmujących lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} u co najmniej 9 999 osób działania te nie są spodziewane).

Należą do nich:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, języka i dróg oddechowych, który może powodować duże trudności z oddychaniem), zespół Stevensa-Johnsona (ciężka pęcherzowa choroba skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), rumień wielopostaciowy (plamista, czerwona wysypka). Obserwowano także zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą należy nadal uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi).

W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych nie wymienionych w niniejszej ulotce należy poinformować o nich lekarza. Lekarz zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg jeśli widoczne są oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg

Substancją czynną leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} jest atorwastatyna. Każda tabletką zawiera 80 mg atorwastatyny w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny.

Inne składniki leku to: węglan wapnia, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza, sól sodowa kroskarmelozy, polisorbat 80, hydroksypropyloceluloza i stearynian magnezu.

Otoczka leku {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} zawiera: hypromelozę, makrogol 8000, dwutlenek tytanu (E171), talk, symetykon, stearynian makrogolu i kwas sorbowy. Tabletki 10 mg, 20 mg i 40 mg zawierają ponadto wosk Candelilla.

Jak wygląda lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} są białe i mają owalny kształt. Są one oznaczone liczbą 10, 20, 40 lub 80 po jednej stronie oraz PD155, PD156, PD157 lub PD158 po drugiej stronie.

Lek {NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO} 80 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach szpitalnych, zawierających 200 (10 x 20) lub 500 tabletek powielanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Dania	Zarator
Finlandia	Lipitor
Niemcy	Sortis
Grecja	Lipitor
Włochy	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalia	Zarator
Holandia	Lipitor
Hiszpania	Zarator
Szwecja	Lipitor

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>