

2008 -06- 27 EY

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATROX 10, 10 mg, tabletki powlekane  
ATROX 20, 20 mg, tabletki powlekane  
ATROX 40, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atrox 10, tabletki powlekane:

Jedna tabletki powlekana zawiera 10,34 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

Substancja pomocnicza: 38,12 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Atrox 20, tabletki powlekane:

Jedna tabletki powlekana zawiera 20,68 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

Substancja pomocnicza: 76,24 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Atrox 40, tabletki powlekane:

Jedna tabletki powlekana zawiera 41,36 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

Substancja pomocnicza: 152,47 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Atrox 10, tabletki powlekane:

Okrągłe, obustronnie wypukłe, z poprzecznym jednostronnym nacięciem, barwy białej, bez plam i wykruszeń.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Atrox 20, tabletki powlekane:

Podłużne, obustronnie wypukłe, z poprzecznym jednostronnym nacięciem, barwy białej, bez plam i wykruszeń.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Atrox 40, tabletki powlekane:

Podłużne, obustronnie wypukłe, z poprzecznym jednostronnym nacięciem, barwy białej, bez plam i wykruszeń.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

##### Hypercholesterolemia

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miódowa 15

Atrox stosowany jest jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL-cholesterolu, apolipoproteiny B i triglicerydów, gdy niefarmakologiczne metody leczenia (leczenie dietą, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) nie są wystarczająco skuteczne u pacjentów:

- z hipercholesterolemią pierwotną (typ IIa wg klasyfikacji Fredricksona);
- z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadająca typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a);
- z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Atorwastatyna jest również wskazana do stosowania u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (takie jak afereza cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne.

### **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym**

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

#### *Zalecenia ogólne:*

Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. źle kontrolowana cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, zmiany polekowe, alkoholizm).

### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjent powinien zastosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Dieta powinna być kontynuowana także w trakcie podawania leku Atrox.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od celu leczenia, stężenia cholesterolu-LDL przed rozpoczęciem leczenia i reakcji pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawka leku powinna być dostosowana w zależności od stężenia wartości stężenia frakcji LDL-cholesterolu, skuteczności terapii oraz odpowiedzi pacjenta na lek. Modyfikacji dawki można dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Pacjent powinien przyjmować lek w jednorazowej dawce, o dowolnej porze dnia, jednak zawsze o tej samej godzinie. Lek można zażywać po posiłku lub na czczo.

U pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiennych, celem leczenia jest osiągnięcie wartości LDL – C < 2,6 mmol/l (LDL – C < 100 mg/dl)\* oraz cholesterolu całkowitego < 5,16 mmol/l (< 200 mg/dl).

\*wg Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program [CEP] Expert Panel of Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] – JAMA 2001; 285: 2486-2497.

### **Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana**

Zalecana dawka początkowa produktu Atrox wynosi 10 mg raz na dobę. Dawka dobową może wynosić od 10 mg do 80 mg. Skuteczność obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną reakcję osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

### **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:**

Dawka początkowa produktu Atrox wynosi 10 mg raz na dobę i w razie potrzeby może być zwiększana nie częściej niż co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie w razie braku skuteczności, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę lub stosować dawkę 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:

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

#### Zapobieganie chorobom sercowo- naczyniowym

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

#### Dawkowanie u dzieci:

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4–17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecaną dawką początkową w tej populacji pacjentów jest 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancję leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

#### Dawkowanie u osób w podeszłym wieku:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u osób powyżej 70 roku życia są podobne do występujących w populacji ogólnej. Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

#### Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek.

Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na jej skuteczność, zatem nie jest konieczna zmiana dawkowania.

#### Dawkowanie u osób z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, skuteczność atorwastatyny nie ulega zmianie, jednak znacznie zwiększa się narażenie na lek. Wartość  $C_{max}$  wzrasta około 16-krotnie, a wartość  $AUC_{(0-24)}$  około 11-krotnie. Należy nadzorować stan kliniczny oraz parametry laboratoryjne i w razie konieczności należy zmniejszyć dawki leku lub odstawić lek. Dotyczy to również pacjentów leczonych jednocześnie pochodnymi kwasu fibrynowego i innymi lekami (wymienionymi w rozdziale 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”), które zwiększają stężenie atorwastatyny we krwi.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Atrox przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na którykolwiek składnik leku;
- czynnej choroby wątroby lub niewyjaśnionej, utrzymującej się zwiększonej aktywności aminotransferaz w surowicy krwi przekraczającej 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową;
- choroby mięśni szkieletowych;
- ciąży i okresu karmienia piersią;
- u kobiet w okresie rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

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

#### *Wpływ na czynność wątroby:*

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania kontrolne czynności wątroby. Podczas podawania preparatu należy wykonywać okresowe badania kontrolne czynności wątroby. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz należy monitorować aktywność enzymów AlAT i AspAT aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz (większego niż trzykrotna wartość górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) należy zmniejszyć dawkę lub odstawić preparat Atox.

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

#### *Wpływ na mięśnie szkieletowe:*

Leczenie atorwastatyną powinno zostać przerwane jeśli wystąpił znaczący wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK) albo też zdiagnozowano lub podejrzewa się miopatię (definiowaną jako bóle mięśniowe lub osłabienie mięśni z towarzyszącym zwiększeniem aktywności CK ponad 10-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Pacjenci z jakimikolwiek objawami sugerującymi miopatię powinni zostać poddani badaniu aktywności CK. W przypadku utrzymującego się znacznego zwiększenia aktywności CK należy zmniejszyć dawkę lub odstawić preparat Atox.

#### *Aktywność kinazy kreatynowej (CK):*

Nie należy przeprowadzać badania aktywności kinazy kreatynowej zaraz po wykonaniu męczących ćwiczeń fizycznych lub jeśli istnieje prawdopodobnie inna przyczyna podwyższonej aktywności CK, bowiem może to utrudnić właściwą interpretację uzyskanych wyników. Jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy dokonać ponownego badania CK po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników analiz.

#### *Przed rozpoczęciem leczenia:*

Atorwastatyna, podobnie jak inne statyny, powinna być przepisywana ze szczególną ostrożnością pacjentom predysponowanym do wystąpienia rabdomiolizy. Przed rozpoczęciem leczenia, należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK) w przypadku:

- zaburzeń czynności nerek;
- niedoczynności tarczycy;
- chorób mięśni w wywiadzie (rodzinnych lub osobniczych), jak również występującego w przeszłości uszkodzenia mięśni podczas stosowania statyn lub fibratów;
- występujących w przeszłości chorób wątroby i (lub) w przypadku spożywania alkoholu w znacznych ilościach;
- u osób starszych (wiek > 70 lat) należy rozważyć konieczność przeprowadzenia badania,
- w przypadku występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.

W takich przypadkach należy rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia atorwastatyną oraz zalecane jest monitorowanie kliniczne. Nie należy rozpoczynać leczenia atorwastatyną jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową).

#### *Podczas leczenia:*

- w przypadku wystąpienia bólów mięśni, osłabienia lub kurczy mięśni, podczas stosowania statyn, należy zbadać aktywność CK. Jeśli aktywność CK wynosi > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, należy przerwać leczenie;
- jeśli objawy ze strony układu mięśniowego są ciężkie i są przyczyną stałego dyskomfortu, należy rozważyć zaprzestanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową;
- jeśli objawy ze strony układu mięśniowego ustąpią i aktywność CK wróci do normy można rozważyć powrót do terapii statyną w mniejszej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta;

- leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

U osób ze zwiększoną aktywnością CK i z bólami w klatce piersiowej należy w rozpoznaniu różnicowym uwzględnić zawał serca.

Ryzyko miopatii w trakcie leczenia atorwastatyną może zostać zwiększone przez równoczesne podawanie niektórych leków (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji). U pacjentów przyjmujących atorwastatynę lub inne leki z tej grupy obserwowano przypadki rabdomiolizy z ostrą niewydolnością nerek.

#### *Dzieci w wieku 10-17 lat:*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atorwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane w okresie leczenia powyżej 52 tygodni, stąd też nie jest znany skutek długoterminowego działania leku na układ sercowo-naczyniowy.

Działanie atorwastatyny u dzieci poniżej 10 lat oraz u dziewcząt w okresie przedmiesiączkowym nie zostało do tej pory zbadane.

Długoterminowe działanie atorwastatyny na rozwój funkcji poznawczych, wzrost i proces dojrzewania, również nie jest znane.

#### **Nietolerancja laktozy**

Produkt leczniczy Atox zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) bądź zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania leków z grupy statyn, zwiększa się podczas równoczesnego leczenia cyklosporyną, pochodnymi kwasu fibrynowego, antybiotykami makrolidowymi łącznie z erytromycyną, lekami przeciwgrzybicznymi z grupy azoli lub niacyną. Zwiększone ryzyko może także wystąpić przy równoczesnym stosowaniu wymienionych wyżej leków z preparatem Atox.

Fenazon (antypiryna): jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na farmakokinetykę fenazonu (brak wpływu na klirens fenazonu jednakże klirens 4-hydroksyfenazonu wzrósł o 20%, a norfenazonu o 8%).

Inhibitory cytochromu P-450 3A4: atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem zaistnieć interakcje podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteaz HIV). Jednoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w surowicy. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi preparatami (patrz także rozdz. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W badaniach klinicznych, w których atorwastatynę podawano łącznie z lekami przeciwnadciśnieniowymi (inhibitory ACE, beta-blokery, antagoniści kanałów wapniowych i diuretyki) lub środkami przeciwcukrzycowymi nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji.

Induktory cytochromu P-450 3A4: wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na produkt Atox 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 przeciwarytmicznych klasy II, takich jak np. amiodaron.

Inhibitory glikoproteiny P: atorwastatyna i jej metabolity są substratami glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyny) mogą zwiększyć biodostępność atorwastatyny, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki takich jak miopatia.

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA z pochodnymi kwasu fibrynowego może wzrastać ryzyko wystąpienia miopatii (patrz także rozdz. 4.4 Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania). Na podstawie przeprowadzonych badań przedklinicznych wykazano, iż gemfibrozyl może również oddziaływać z atorwastatyną poprzez zahamowanie procesu glukoronizacji atorwastatyny. Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego przyjmowania atorwastatyny i fibratów (zwłaszcza gemfibrozylu).

Digoksyna: stężenie w stanie stacjonarnym digoksyny podawanej wielokrotnie nie zmieniło się podczas jednoczesnego podawania 10 mg atorwastatyny. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Itrakonazol: jednoczesne stosowanie 20-40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadzi do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Antybiotyki makrolidowe:

Erytromycyna, klarytromycyna: jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg 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%.

Azytromycyna: jednoczesne stosowanie 10 mg atorwastatyny i azytromycyny w dawce 500 mg nie wpłynęło na stężenie atorwastatyny w osoczu.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Amlodypina: farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona przez jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Kolestypol: u pacjentów otrzymujących atorwastatynę jednocześnie z kolestypolem występuje zmniejszenie (o około 25%) stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy: jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny z lekiem zobojętniającym kwas żołądkowy, zawierającym wodorotlenek magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia cholesterolu-LDL.

Warfaryna: jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny i warfaryny spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do normy w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania preparatu Atox do ich leczenia.

Cymetydyna: przeprowadzone badania interakcji między cymetydyną i atorwastatyną nie wykazały występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Sok grejpfrutowy: zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w surowicy stężenia leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało wzrost AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC czynnego ortohydroksylowanego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 litra 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.

Inhibitory proteaz: stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteaz, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane z około dwukrotnym wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od niższych dawek atorwastatyny, jeśli jednocześnie podawany jest inhibitor proteaz.

#### Inne

W badaniach, w których atorwastatyna była stosowana wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

Podawanie preparatu Atox w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Pacjentki należy poinformować o potencjalnych szkodliwych działaniach preparatu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Przed planowaniem ciąży należy odczekać 1 miesiąc od zakończenia leczenia atorwastatyną. Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie atorwastatyny, jakkolwiek zaobserwowano działanie toksyczne na płody szczurów i królików po podaniu dawki równoważnej z toksyczną dla matki. 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 kliniczna).

W okresie laktacji nie należy stosować atorwastatyny ze względu na brak danych czy u ludzi atorwastatyna przenika do mleka matki. U szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu i w mleku są zbliżone.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

Atorwastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, a pojawiające się działania niepożądane mają charakter łagodny i przemijający.

Z badań klinicznych ze względu na działania niepożądane przypisywane atorwastatynie zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (1% lub więcej) obserwowanych w badaniach klinicznych należą:

- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha, dyspepsja, nudności, wzdęcia, zaparcia, biegunka;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: bóle mięśniowe;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie.

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

Częstość występowania działań niepożądanych:

<i>Bardzo często</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Często</i>	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
<i>Niezbyt często</i>	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
<i>Rzadko</i>	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
<i>Bardzo rzadko</i>	( $\geq 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Niezbyt częste:* jadłowstręt, przyrost masy ciała.

*Bardzo rzadkie:* hipoglikemia, hiperglikemia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

*Częste:* bóle brzucha, dyspepsja, nudności, wzdęcia, zaparcia, biegunka.

*Niezbyt częste:* wymioty.

*Rzadkie:* zapalenie trzustki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

*Niezbyt częste:* małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

*Częste:* reakcje alergiczne (w tym anafilaksja).

*Bardzo rzadkie:* anafilaksja.

Zaburzenia psychiczne:

*Częste:* bezsenność.

*Niezbyt częste:* niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego:

*Częste:* bóle głowy, zawroty głowy, hipestezja.

*Niezbyt częste:* parestezje, zaburzenia pamięci.

*Bardzo rzadkie:* neuropatia obwodowa.

Zaburzenia ucha i błędnika:

*Niezbyt częste:* szumy uszne.

*Bardzo rzadkie:* utrata słuchu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

*Rzadkie:* zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

*Bardzo rzadkie:* niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Częste:* wysypka, świąd.

*Niezbyt częste:* łysienie, pokrzywka.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

*Częste:* bóle mięśni, bóle stawów.

*Niezbyt częste:* kurcze mięśni, miopatia.

*Rzadkie:* zapalenie mięśni, rhabdomyoliza.

*Bardzo rzadkie:* pęknięcie ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

*Niezbyt częste:* impotencja.

*Bardzo rzadkie:* ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Częste:* osłabienie, bóle w klatce piersiowej, angina.

*Niezbyt częste:* złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

*Rzadkie:* obrzęki obwodowe.

Badania diagnostyczne:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie stężenia transaminaz w surowicy.

Zmiany te były przeważnie nieznacznie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii.

Istotne klinicznie (> 3 razy powyżej normy) zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy w stosunku do normy) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (> 10 razy w stosunku do górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jedynie u 0,1% pacjentów z tej grupy odczuwało bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie.

#### **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**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA

Kod ATC: C 10 AA 05

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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 lipoproteidy bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteidy niskiej gęstości (LDL), są katalizowane 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 wychwyty i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilości 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 oceniono za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano 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) wynosi 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy skuteczność atorwastatyną 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 ( $150 \pm 28$  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 ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, P<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartości p nieznamienne statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% (p<0,0001).

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 wydłużono czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składał 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 pokrywa się z profilem opisanym w punkcie 4.8 (Działania niepożądane).

#### Zapobieganie chorobom sercowo- naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (Ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trias 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 (251mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 z spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C  $> 6$ , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono 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*	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

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

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmianie (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 chorobą układu sercowo-naczyniowego oceniono 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 ( $\leq 160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $\leq 6,78$  mmol/l ( $\leq 600$  mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono 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 przedstawia się następująco:

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka*	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	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070

(zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego).				
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

\*W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosi 3,9 lat.

CABG= pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA= przezskórna angioplastyka wieńcowa.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko osiągając największe stężenie w osoczu w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek wynosi od 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a układowa dostępność aktywności hamującej reduktazy HMG-CoA wynosi 30%. Mała ogólna 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 para-hydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. In vitro hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i para-hydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności krążącego inhibitora reduktazy HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalenie: metabolizowana w wątrobie i poza nią atorwastatyna wydalana jest z żółcią. Średni okres półtrwania atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres połowicznego hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Specjalne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych ludzi w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś wpływ na lipidy był porównywalny w obu grupach.

Dzieci: brak danych farmakokinetycznych.

Płeć: stężenia atorwastatyny u kobiet i u mężczyzn są różne (u kobiet  $C_{max}$  jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały żadnego 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.

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 w badaniach na szczurach nie powodowała rakotwórczości w dawkach 63 razy większych w przeliczeniu na kilogram masy ciała 8-16 razy większych w oparciu o wartości AUC (0-24), określonych jako całkowita aktywność hamująca, niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi (80 mg na dobę).

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątroby u samców i pierwotnego raka wątroby u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych, 250 razy większych w przeliczeniu na kilogram masy ciała i 6-11 razy większych w oparciu o wartości AUC (0-24) niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

W czterech badaniach 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 mc/dobę oraz nie miała działania teratogenne.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Atrox 10

*rdzeń tabletki*: celuloza mikrokrystaliczna, wapnia węglan, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, polisorbata 80, magnezu stearynian.

*otoczka tabletki*: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, talk, tytanu dwutlenek, makrogol 6000.

Atrox 20

*rdzeń tabletki*: celuloza mikrokrystaliczna, wapnia węglan, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, polisorbata 80, magnezu stearynian.

*otoczka tabletki*: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, talk, tytanu dwutlenek, makrogol 6000.

Atrox 40

*rdzeń tabletki*: celuloza mikrokrystaliczna, wapnia węglan, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, polisorbata 80, magnezu stearynian.

*otoczka tabletki*: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, talk, tytanu dwutlenek, makrogol 6000.

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności, zamieszczonego na opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki Atrox 10 mg, Atrox 20 mg, Atrox 40 mg są pakowane w blistry Al/Al, po 10 sztuk w blistrze. Opakowanie jednostkowe stanowi kartonik zawierający 30 tabletek.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

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

Biofarm Sp. z o.o.  
ul. Wałbrzyska 13  
60-198 Poznań

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

Atrox 10 Pozwolenie nr 11246

Atrox 20 Pozwolenie nr 11247

Atrox 40 Pozwolenie nr 11248

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

29.04.2004

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

2008-08-19