



CADITOR

Atorvastatin 10mg, 20mg, 40mg, 80 mg tablets.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caditor 10mg, 20mg, 40mg, 80 mg tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 10 mg, 20mg, 40mg or 80mg atorvastatin as atorvastatin calcium trihydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hypercholesterolaemia

Atorvastatin is indicated as an adjunct to diet for reduction of elevated total cholesterol (total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, and triglycerides in adults, adolescents and children aged 10 years or older with primary hypercholesterolaemia including familial hypercholesterolaemia (heterozygous variant) or combined (mixed) hyperlipidaemia (Corresponding to Types IIa and IIb of the Fredrickson classification) when response to diet and other nonpharmacological measures is inadequate.

Atorvastatin is also indicated to reduce total-C and LDL-C in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.

Prevention of cardiovascular disease

Prevention of cardiovascular events in adult patients estimated to have a high risk for a first cardiovascular event, as an adjunct to correction of other risk factors.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving atorvastatin and should continue on this diet during treatment with atorvastatin.

The dose should be individualised according to baseline LDL-C levels, the goal of therapy, and patient response.

The usual starting dose is 10 mg once a day. Adjustment of dose should be made at intervals of 4 weeks or more. The maximum dose is 80 mg once a day.

Primary hypercholesterolaemia and combined (mixed) hyperlipidaemia

The majority of patients are controlled with atorvastatin 10 mg once a day. A therapeutic response is evident within 2 weeks, and the maximum therapeutic response is usually achieved within 4 weeks. The response is maintained during chronic therapy.

Heterozygous familial hypercholesterolaemia

Patients should be started with atorvastatin 10 mg daily. Doses should be individualised and adjusted every 4 weeks to 40 mg daily. Thereafter, either the dose may be increased to a maximum of 80 mg daily or a bile acid sequestrant may be combined with 40 mg atorvastatin once daily.

Homozygous familial hypercholesterolaemia

Only limited data are available.

The dose of atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia is 10 to 80 mg daily. Atorvastatin should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.

Prevention of cardiovascular disease

In the primary prevention trials the dose was 10 mg/day. Higher doses may be necessary in order to attain (LDL-) cholesterol levels according to current guidelines.

Renal impairment

No adjustment of dose is required.

Hepatic impairment

Atorvastatin should be used with caution in patients with hepatic impairment. Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease.

Use in the elderly

Efficacy and safety in patients older than 70 using recommended doses are similar to those seen in the general population.

Paediatric use

Hypercholesterolaemia:

Paediatric use should only be carried out by physicians experienced in the treatment of paediatric hyperlipidaemia and patients should be re-evaluated on a regular basis to assess progress.

For patients aged 10 years and above, the recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg per day with titration up to 20 mg per day. Titration should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients. Safety information for paediatric patients treated with doses above 20 mg, corresponding to about 0.5 mg/kg, is limited.

There is limited experience in children between 6-10 years of age. Atorvastatin is not indicated in the treatment of patients below the age of 10 years.

Method of administration

Atorvastatin is for oral administration. Each daily dose of atorvastatin is given all at once and may be given at any time of day with or without food.

4.3 Contraindications

Atorvastatin is contraindicated in patients:

- with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of this medicinal product
- with active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases exceeding 3 times the upper limit of normal
- during pregnancy, while breast-feeding and in women of child-bearing potential not using appropriate contraceptive measures.

4.4 Special warnings and precautions for use

Skeletal muscle effects

Atorvastatin, like other HMG-CoA reductase inhibitors, may in rare occasions affect the skeletal muscle and cause myalgia, myositis, and myopathy that may progress to rhabdomyolysis.

Before the treatment

Atorvastatin should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. A CK level should be measured before starting statin treatment in the following situations:

- Renal impairment
- Hypothyroidism
- Personal or familial history of hereditary muscular disorders
- Previous history of muscular toxicity with a statin or fibrate
- Previous history of liver disease and/or where substantial quantities of alcohol are consumed
- In elderly (age > 70 years), the necessity of such measurement should be considered, according to the presence of other predisposing factors for rhabdomyolysis

Concomitant treatment with other medicinal products

Risk of rhabdomyolysis is increased when atorvastatin is administered concomitantly with certain medicinal products that may increase the plasma concentration of atorvastatin such as potent inhibitors of CYP3A4 or transport proteins (e.g. ciclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, rilpivirine, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole and HIV protease inhibitors including ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). The risk of myopathy may also be increased with the concomitant use of gemfibrozil and other fibric acid derivatives, erythromycin, niacin and ezetimibe. If possible, alternative (non-interacting) therapies should be considered instead of these medicinal products.

The concurrent use of atorvastatin and fusidic acid is not recommended, therefore, temporary suspension of atorvastatin may be considered during fusidic acid therapy.

Paediatric use

Developmental safety in the paediatric population has not been established

Excipients

Caditor contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactose deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of co-administered medicinal products on atorvastatin

Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and is a substrate to transport proteins e.g. the hepatic uptake transporter OATP1B1. Concomitant administration of medicinal products that are inhibitors of CYP3A4 or transport proteins may lead to increased plasma concentrations of atorvastatin and an increased risk of myopathy.

Gemfibrozil / fibric acid derivatives

The use of fibrates alone is occasionally associated with muscle related events, including rhabdomyolysis.

Ezetimibe

The use of ezetimibe alone is associated with muscle related events, including rhabdomyolysis. The risk of these events may therefore be increased with concomitant use of ezetimibe and atorvastatin. Appropriate clinical monitoring of these patients is recommended.

Colestipol

Plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites were lower (by approx. 25%) when colestipol was co-administered with atorvastatin.

Fusidic acid

Interaction studies with atorvastatin and fusidic acid have not been conducted. As with other statins, muscle related events, including rhabdomyolysis, have been

reported in post-marketing experience with atorvastatin and fusidic acid given concurrently

Effect of atorvastatin on co-administered medicinal products

Digoxin

When multiple doses of digoxin and 10 mg atorvastatin were co-administered, steady-state digoxin concentrations increased slightly. Patients taking digoxin should be monitored appropriately.

Oral contraceptives

Co-administration of atorvastatin with an oral contraceptive produced increases in plasma concentrations of norethindrone and ethinyl oestradiol.

Warfarin

In a clinical study in patients receiving chronic warfarin therapy, coadministration of atorvastatin 80 mg daily with warfarin caused a small decrease of about 1.7 seconds in prothrombin time during the first 4 days of dosing which returned to normal within 15 days of atorvastatin treatment.

Paediatric population

The extent of interactions in the paediatric population is not known

4.6 Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of child-bearing potential should use appropriate contraceptive measures during treatment.

Pregnancy

Atorvastatin is contraindicated during pregnancy

Breastfeeding

It is not known whether atorvastatin or its metabolites are excreted in human milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Atorvastatin has negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Based on data from clinical studies and extensive post-marketing experience, following are the possible adverse reactions for atorvastatin tablets

nasopharyngitis, allergic reactions, hyperglycaemia, headache, pharyngolaryngeal pain, epistaxis, constipation, flatulence, dyspepsia, nausea, diarrhea, myalgia, arthralgia, pain in extremity, muscle spasms, joint swelling, back pain., neck pain, muscle fatigue, liver function test abnormal, blood creatine kinase increased, white blood cells urine positive.

4.9 Overdose

Specific treatment is not available for atorvastatin overdose. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required. Liver function tests should be performed and serum CK levels should be monitored. Due to extensive atorvastatin binding to plasma proteins, haemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Lipid modifying agents, HMG-CoA-reductase inhibitors, Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme responsible for the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. Triglycerides and cholesterol in the liver are incorporated into very low-density lipoproteins (VLDL) and released into the plasma for delivery to peripheral tissues. Atorvastatin lowers plasma cholesterol and lipoprotein serum concentrations by inhibiting HMG-CoA reductase and subsequently cholesterol biosynthesis in the liver and increases the number of hepatic LDL receptors on the cell surface for enhanced uptake and catabolism of LDL.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations (C_{max}) occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to atorvastatin dose. After oral administration, atorvastatin film-coated tablets are 95% to 99% bioavailable compared to the oral solution. The absolute bioavailability of atorvastatin is approximately 12% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to presystemic clearance in gastrointestinal mucosa and/or hepatic first-pass metabolism

Distribution

Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 l. Atorvastatin is 98% bound to plasma proteins.

Biotransformation

Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4 to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. Apart from other pathways these products are further metabolized via glucuronidation. In vitro, inhibition of HMG-CoA reductase by ortho- and parahydroxylated metabolites is equivalent to that of atorvastatin. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites.

Excretion

Atorvastatin is eliminated primarily in bile following hepatic and/or extrahepatic metabolism. However, atorvastatin does not appear to undergo significant enterohepatic recirculation. Mean plasma elimination half-life of atorvastatin in humans is approximately 14 hours. The half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is approximately 20 to 30 hours due to the contribution of active metabolites.

Special populations

Elderly: Plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are higher in healthy elderly subjects than in young adults while the lipid effects were comparable to those seen in younger patient populations.

Paediatric: In an open-label, 8-week study, Tanner Stage 1 (N=15) and Tanner Stage 2 (N=24) paediatric patients (ages 6-17 years) with heterozygous familial hypercholesterolemia and baseline LDL-C ≥4 mmol/L were treated with 5 or 10 mg of chewable or 10 or 20 mg of film-coated atorvastatin tablets once daily, respectively. Body weight was the only significant covariate in atorvastatin population PK model. Apparent oral clearance of atorvastatin in paediatric subjects appeared similar to adults when scaled allometrically by body weight. Consistent decreases in LDL-C and TC were observed over the range of atorvastatin and o-hydroxyatorvastatin exposures.

Gender: Concentrations of atorvastatin and its active metabolites in women differ from those in men (Women: approx. 20% higher for C_{max} and approx. 10% lower for AUC). These differences were of no clinical significance, resulting in no clinically significant differences in lipid effects among men and women. Renal insufficiency: Renal disease has no influence on the plasma concentrations or lipid effects of atorvastatin and its active metabolites.

Hepatic insufficiency: Plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are markedly increased (approx. 16-fold in C_{max} and approx. 11-fold in AUC) in patients with chronic alcoholic liver disease (Child-Pugh B).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Caditor 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg tablets contain the following excipients:

Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose (E460), Calcium carbonate (E170), Croscarmellose sodium (E468), Polysorbate 80 (E433), Hydroxypropyl cellulose (E463), Magnesium stearate (E572), and Colour opadry white 06B58915

6.2 Shelf life

36 months.

6.3 Special precautions for storage

Store below 30°C.

Store in the original package

6.4 Nature and contents of container

Caditor 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets are packed in Aluminium/Aluminium backing laminates (PVC/Alu/Nylon) containing 7 or 10 tablets. Each carton will contain 7, 10, 14, 28, 30 or 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.5 Special precautions for disposal and other handling

No special instructions needed.

Manufactured by:



1389, Dholka, Dist. Ahmedabad, Gujarat State, INDIA.

000000

200 x 520 mm (Front)

DG-05/08/20-V01



CADITOR

Atorvastatine 10mg, 20mg, 40mg, 80 mg comprimés.

1. NOM DU PRODUIT

Caditor 10mg, 20mg, 40mg, 80 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient soit 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine comme trihydrate d'atorvastatine de calcium.

Se référer à la section 6.1 pour la liste complète des excipients.

3. PRESENTATION PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé pelliculé

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Atorvastatine est indiquée comme adjuvant au régime alimentaire pour baisser le taux élevé de cholestérol total (total-C), du cholestérol LDL (LDL-C), d'Apolipoprotéine B et des triglycérides chez les adultes, les adolescents et les enfants de 10 ans d'âge et plus, atteints d'hypercholestérolémie primaire dont l'hypercholestérolémie héréditaire (variante hétérozygote) ou hypercholestérolémie combinée ou mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson) lorsque la réaction au régime diététique ou à d'autres mesures non pharmacologiques n'est pas appropriée. Atorvastatine est également indiquée pour baisser le total-C et le LDL-C chez les adultes atteints de l'hypercholestérolémie familiale homozygote comme un adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants (exemple une LDL aphasée) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention contre la maladie cardiovasculaire

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes supposés être exposés à un risque élevé de survenance d'un premier événement cardiovasculaire, comme un adjuvant permettant de pallier les autres facteurs de risques.

4.2 Posologie et méthode d'administration

Posologie

Le patient doit être soumis à un régime alimentaire hypocholestérolémiant avant de prendre atorvastatine et devrait continuer avec le même régime pendant le traitement à l'atorvastatine.

La dose devrait être adaptée suivant les taux LDL-C de référence, l'objectif du traitement et la réponse du patient par rapport au traitement.

La dose initiale habituelle est de 10 mg en une prise chaque jour. L'ajustement de la dose devrait être fait par intervalles de 4 semaines ou plus. La dose maximale est de 80 mg une fois par jour.

L'hypercholestérolémie primaire et l'hypercholestérolémie combinée (ou mixte)

La majorité des patients sont sous 10 mg d'atorvastatine par jour en prise unique. L'effet thérapeutique souhaité est obtenu en 2 semaines, et le meilleur niveau de cet effet est généralement obtenu au bout de 4 semaines. Cette état est maintenu au cours du traitement continu.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement des patients doit commencer par l'atorvastatine 10 mg en prise quotidienne. Les doses devraient être adaptées et ajustées en prise quotidienne de 40 mg après chaque 4 semaines. Ensuite, soit il faudrait augmenter les doses à un maximum de 80 mg par jour soit combiner la prise quotidienne d'atorvastatine 40 mg à un chélateur des acides biliaires.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Des données restent peu fiables.

La posologie d'atorvastatine chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote est de 80 mg par jour. Atorvastatine devrait être utilisée comme un adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants (exemple une aphasée LDL) chez ces patients ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention contre la maladie cardiovasculaire

Lors des premiers essais de prévention la posologie était de 10 mg/jour. Des doses plus élevées pourraient s'avérer nécessaires pour atteindre des taux de LDL de cholestérol selon les directives actuelles.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

L'atorvastatine doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. L'atorvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie hépatique évolutive.

Utilisation chez les personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité chez les patients âgés de plus de 70 ans prenant des doses recommandées sont semblables à celles observées dans la population générale.

Usage pédiatrique

Hypercholestérolémie :

L'usage pédiatrique devrait seulement être pratiqué par les médecins expérimentés dans le traitement de l'hypercholestérolémie pédiatrique et les patients devraient être régulièrement réexaminés pour évaluer les progrès réalisés.

Chez les patients âgés de 10 ans et plus, la posologie de début de traitement à l'atorvastatine recommandée est de 10 mg par jour avec un tirage allant jusqu'à 20 mg par jour. Le tirage doit être réalisé en fonction de la réponse de l'individu et de la tolérance chez les patients pédiatriques. Les informations sur l'innocuité chez les patients pédiatriques traités à des doses supérieures à 20 mg, correspondant à environ 0.5 mg / kg, restent peu fiables.

On a peu d'information chez les enfants âgés de 6-10 ans. L'atorvastatine n'est pas indiquée pour les malades âgés de moins de 10 ans.

Voie d'administration

Atorvastatine est administrée par voie orale. L'atorvastatine est avalée en une prise unique chaque jour et ceci indépendamment de l'heure, accompagnée ou sans repas.

4.3 Contre-indications

Atorvastatine est contre-indiquée chez les patients:

- présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce médicament
- souffrant d'une maladie hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases hépatiques dépassant de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale
- pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, peut dans de rares occasions affecter le muscle squelettique et causer des myalgies, des myosités et de la myopathie qui peut évoluer vers une rhabdomyolyse.

Avant le traitement

L'atorvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Le taux de CK doit être mesuré avant tout traitement à la statine dans les cas suivants :

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire à une statine ou un fibraté
- Antécédents de maladie du foie et / ou consommation importante d'alcool.
- Chez les personnes âgées (> 70 ans), la nécessité d'une telle évaluation devrait être envisagée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse

Traitement concomitant avec d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse est accru lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou protéines de transport (par exemple la ciclosporine, la téiltromyocine, la clarithromycine, la delavirdine, le stripentole, le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH dont le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, etc.). Le risque d'atteinte d'une myopathie peut également s'élever avec l'utilisation concomitante du gemfibrozil et autres dérivés de l'acide fibrique, de l'érythromycine, de la niacine et de l'ézétimibe. Lorsque c'est possible, des traitements alternatifs (sans interaction) doivent être proposés à la place de ces médicaments.

L'utilisation simultanée d'atorvastatine et d'acide fusidique est à déconseiller, par conséquent, la suspension temporaire du traitement par l'atorvastatine peut être envisagée au cours du traitement par l'acide fusidique.

Usage pédiatrique

La sécurité des activités de développement au sein de la population pédiatrique n'a pas été établie.

Excipients

Caditor contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou une mal absorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interaction

Effets des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et constitue un substrat pour les protéines de transport par exemple le transporteur de captation hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie.

Gemfibrozil / dérivés de l'acide fibrique

L'utilisation seule des fibrates est occasionnellement à l'origine des événements indésirables musculaires, notamment la rhabdomyolyse.

L'ézétimibe

L'utilisation seule de l'ézétimibe est occasionnellement à l'origine des événements indésirables musculaires, notamment la rhabdomyolyse. Le risque de survenance de ces événements pourrait par conséquent être élevé en cas d'utilisation concomitante de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Le colestipol

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs étaient plus faibles (d'env. 25%) lorsque le colestipol était co-administré avec l'atorvastatine

Acide fusidique

Les études sur l'interaction entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ont pas encore été menées. Comme avec les autres statines, les événements indésirables liés aux muscles,

notamment de rhabdomyolyse ont été rapportés par les patients suite à une administration simultanée d'atorvastatine et de l'acide fusidique

Effets de l'atorvastatine sur les médicaments co-administrés

Digoxine

Lorsque plusieurs doses de digoxine et d'atorvastatine 10 mg ont été co-administrées, les concentrations de digoxine stables ont légèrement augmenté. Les patients sous digoxine doivent être minutieusement surveillés.

Contraceptifs oraux

La co-administration d'atorvastatine avec un contraceptif oral a produit des élévations des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol.

Warfarine

Dans une étude clinique menée chez des patients recevant le traitement chronique à la warfarine, l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine par jour avec la warfarine a provoqué une légère diminution d'environ 1,7 secondes du temps de prothrombine pendant les 4 premiers jours de traitement et qui était revenue à la normale au cours des 15 jours de traitement par l'atorvastatine.

Population pédiatrique

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue

4.6 Grossesse et lactation :

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraceptions appropriées pendant le traitement.

Grossesse

L'atorvastatine est contre-indiquée au cours de la grossesse

Allaitement au sein

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser les machines

Atorvastatine a peu d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Sur la base des données issues des études cliniques et d'amples informations obtenues des patients, les effets néfastes potentiels d'atorvastatine comprimés ci-après ont été signalés : rhinopharyngite, réactions allergiques, hyperglycémie, maux de tête, douleur pharyngo-laryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhée, myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleurs dorsales, douleur au cou, fatigue musculaire, test de la fonction hépatique anormal, augmentation du taux de créatine kinase dans le sang, présence des globules blancs dans l'urine.

4.9 Surdose

Aucun traitement particulier contre la surdose d'atorvastatine n'est disponible. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et des actions pratiques prises selon le cas. Les tests de la fonction hépatique doivent être faits et les taux de CPK sériques doivent être contrôlés. En raison de sa forte liaison avec les protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas de manière significative augmenter la clairance de l'atorvastatine

5. PROPRIETES PHARMACEUTIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmacothérapeutique : Agents modificateurs de lipides, inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, l'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et important de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur de stéroïdes, notamment de cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol dans le foie sont incorporés en lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être livrés aux tissus périphériques. Atorvastatine baisse le cholestérol du plasma et les concentrations du sérum des lipoprotéines par inhibition de la HMG-CoA réductase et de la biosynthèse du cholestérol par la suite dans le foie et augmente le nombre de récepteurs de LDL hépatique sur la surface des cellules pour améliorer la captation et le catabolisme des LDL.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Atorvastatine est rapidement absorbée par administration orale : les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) surviennent entre 1 à 2 heures. L'ampleur de l'absorption augmente en proportion par rapport aux doses d'atorvastatine. Après une administration par voie orale, les comprimés enrobés pelliculés d'atorvastatine sont biodisponibles à 95 % à 99 % comparativement à la solution orale. La biodisponibilité absolue d'atorvastatine est d'environ de 12 % et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est approximativement de 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance présystémique de la muqueuse gastro-intestinale et / ou du métabolisme de premier passage hépatique

Distribution

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 l. L'atorvastatine est liée à 98% aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de la béta-oxydation. En dehors des autres moyens ces produits sont plus métabolisés à travers la glucuronidation. In vitro, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité de circulation inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Excrétion

L'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile après le métabolisme hépatique et / ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un recyclage entero-hépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine chez les hommes est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice pour la HMG-CoA réductase est d'environ de 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Populations particulières

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les patients âgés et en bonne santé tandis que les effets lipidémiants étaient semblables à ceux observés chez les populations des patients plus jeunes.

Enfants : Lors d'une étude ouverte de 8 semaines, des patients pédiatriques au stade 1 de Tanner (N=15) et ceux de stade 2 (N=24) (âgés de 6-17 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de valeur de référence de LDL-C =4 mmol/L, avaient été traités avec 5 ou 10 mg de comprimés à croquer ou enrobés pelliculés d'atorvastatine par jour, respectivement. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de population soumise à l'atorvastatine. La clairance orale apparente de l'atorvastatine chez les enfants a été semblable à celle des adultes lorsque appliquée de manière allométrique par le poids corporel. Des diminutions persistantes du taux de LDL-C et de TC ont été observées dans la tranche des patients soumise à l'atorvastatine et à la o-hydroxyatorvastatine.

Sexe : Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs chez les femmes diffèrent de celles remarquées chez les hommes (Femmes : approx. 20 % plus élevées pour Cmax et approx. 10 % moins élevées pour AUC). Ces différences n'avaient aucune signification clinique, débouchant sur aucune différence clinique considérable en termes d'effets lipidémiants chez les hommes et les femmes. Insuffisance rénale : La maladie rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou des effets lipidémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Insuffisance hépatique : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et ses métabolites actifs augmentent considérablement (approx. 16-fois en Cmax et approx. 11-fois en AUC) chez les patients souffrant de la maladie alcoolique chronique du foie (Child-Pugh B).

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Caditor 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg comprimés contient les excipients ci-après :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), carbonate de calcium (E170), croscarmellose sodium (E468), polysorbate 80 (E433), hydroxypropylcellulose (E463), stéarate de magnésium (E572), et le blanc opadry blanc 06B58915

6.2 Durée de conservation

36 mois.

6.3 Conditions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

A conserver dans son emballage initial.

6.4 Nature et contenus du contenant

Caditor 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg comprimés est emballés dans de l'aluminium /dans des lamelles de compensation en aluminium (PVC/Alu/Nylon) contenant 7 ou 10 comprimés. Chaque carton contiendra soit 7, 10, 14 28, 30 ou 100 comprimés.

Toutes les formes conditionnées ne sont pas commercialisées.

6.5 Précautions particulières d'utilisation et autre manipulation

Point besoin d'autres instructions particulières.

Fabriqué par :



1389, Dholka, Dist. Ahmedabad, Gujarat State, INDE.

OXXXXX

DG-05/08/20-V01

200 x 520 mm (Front)