CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Storvas, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub kremowe owalne tabletki powlekane z wytłoczeniem „RX 830" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Atorwastatyna jest wskazana jako uzupełnienie leczenia dietą w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i trójglicerydów u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym hipercholesterolemią rodzinną (postać heterozygotyczna), hipercholesterolemią poligeniczną lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) u pacjentów, u których odpowiedź na stosowanie diety i innych niefarmakologicznych metod leczenia jest niewystarczająca.
Atorwastatyna jest również wskazana w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jednocześnie z innymi sposobami leczenia mającego na celu obniżenie stężenia lipidów (np. afereza LDL) lub wtedy, gdy inne leczenie jest niedostępne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjent powinien rozpocząć stosowanie standardowej diety ubogocholesterolowej. Dietę tę należy utrzymywać podczas leczenia atorwastatyną.
Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL przed rozpoczęciem leczenia, założonego celu terapeutycznego oraz reakcji pacjenta na leczenie.
Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę. Dawek powyżej 20 mg/dobę nie badano u pacjentów w wieku <18 lat.
Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo, o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.
Do stosowania doustnego.

Ustalając cel leczenia dla indywidualnych pacjentów należy wziąć pod uwagę aktualne wytyczne.

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona (mieszana) hiperlipidemia
U większości pacjentów 10 mg atorwastatyny raz na dobę jest dawką wystarczającą. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się już w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Zalecana początkowa dawka atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawek 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 raz na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 do 80 mg na dobę. Atorwastatynę u tych pacjentów stosuje się jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii obniżającej stężenie lipidów (np. aferezę LDL), lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne.
Z 64 pacjentów, u których niezarejestrowany jeszcze lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL u tych 46 pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
W badaniach nad prewencją pierwotną dawka wynosiła 10 mg/dobę. Aby uzyskać stężenie cholesterolu (LDL) odpowiadające aktualnym wytycznym może być konieczne stosowanie większych dawek.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na wpływ atorwastatyny na lipidy, dlatego też dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby
Produkt leczniczy Storvas należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt leczniczy Storvas jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

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

Stosowanie u dzieci
Doświadczenie u dzieci jest ograniczone do niewielkiej liczby pacjentów z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do rozwoju dzieci nie zostały ocenione.
Leczenie u dzieci powinno być prowadzone wyłącznie przez lekarzy specjalistów.

4.3 Przeciwwskazania

Atorwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym trwałym wzrostem aktywności aminotransferaz w osoczu przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy
- z miopatią
- u pacjentek w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz należy monitorować do czasu powrotu wartości do prawidłowego poziomu. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz większego niż 3-krotna wartość górnej granicy normy, zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8).
Należy zachować ostrożność podczas podawania atorwastatyny pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Badania SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels).
W analizie typu post-hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej mózgu po niedawnym przebyciu udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego mózgu, częstość występowania udaru krwotocznego u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg była większa w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne u pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub udarze zatokowym w momencie włączenia do badania. U pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub udarze zatokowym stosunek ryzyka do korzyści stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego należy dokładnie rozważyć przez rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

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

Śródmiąższowa choroba płuc
Zaobserwowano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w przypadku leczenia długoterminowego (patrz punkt 4.8). Objawy choroby to m.in. duszność, suchy kaszel, ogólne pogorszenie stanu zdrowia pacjenta (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli występuje podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie statynami.

Przed leczeniem
Atorwastatyna powinna być przepisywana z zachowaniem ostrożności pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. Przed rozpoczęciem podawania statyn należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK) u pacjentów:

- z zaburzeniem czynności nerek
- z niedoczynnością tarczycy
- z chorobami mięśni występującymi u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- z uszkodzeniem mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów w wywiadzie
- chorobami wątroby w wywiadzie i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu
- w podeszłym wieku (> 70 lat). Należy rozważyć potrzebę wykonania takich badań w zależności od obecności innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych.
Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym ani w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających aktywność CK, ponieważ wówczas

właściwa interpretacja wyników jest utrudniona. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5 do 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), leczenie należy zakończyć.

- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK pozostaje < 5 razy GGN, należy rozważyć zakończenie terapii.

- Jeśli objawy 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 klinicznie istotne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub wystąpi rabdomioliza albo istnieje podejrzenie wystąpienia rabdomiolizy

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi lekami, takimi jak: cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl, inne pochodne kwasu fibrynowego lub inhibitory proteazy HIV (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia miopatii może również wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu ezetymibu. Gdy jest to możliwe, należy rozważyć alternatywne (nie powodujące występowania interakcji) terapie zamiast stosowania tych leków. W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych leków jest uważane za konieczne, należy uważnie rozważyć korzyści i ryzyko stosowania leczenia skojarzonego. Gdy pacjenci otrzymują leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej. W przypadku cyklosporyny, klarytromycyny i itrakonazolu, należy wziąć pod uwagę mniejszą maksymalną dawkę atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

U pacjentów w wieku <18 lat nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 52 tygodnie, a wpływ długotrwałego leczenia na objawy sercowo-naczyniowe nie jest znany. Nie badano wpływu atorwastatyny u dzieci w wieku <10 lat oraz u dziewczynek przed okresem dojrzewania. Długotrwały wpływ na rozwój funkcji poznawczych, wzrost oraz dojrzewanie płciowe jest nieznany.

Produkt leczniczy zawiera laktozę - 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

Ryzyko wystąpienia miopatii w trakcie leczenia inhibitorami reduktazy HMG-CoA wzrasta podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych, inhibitorów proteazy HIV lub niacyny, a w rzadkich przypadkach dochodziło wtedy do rabdomiolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobinurii. W razie konieczności jednoczesnego podawania tych leków z atorwastatyną konieczne jest staranne rozważenie korzyści i ryzyka jednoczesnego stosowania leczenia skojarzonego. Gdy pacjenci otrzymują leki, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, początkowa dawka atorwastatyny powinna wynosić 10 mg raz na dobę. W przypadku cyklosporyny, klarytromycyny i itrakonazolu należy zastosować mniejszą maksymalną dawkę atorwastatyny (patrz poniżej i punkt

4.2). Należy monitorować stężenie lipidów, aby mieć pewność, że stosowana jest najmniejsza skuteczna dawka atorwastatyny (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P450 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 produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie leczenia atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Inhibitory transporterów
Atorwastatyna oraz metabolity atorwastatyny są substratami dla transporterów OATP1B1 i glikoproteiny P. Inhibitory tych transporterów (np. cyklosporyna) mogą zwiększać układową ekspozycję na atorwastatynę. Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 10 mg oraz cyklosporyny w dawce 5,2 mg/kg mc./dobę powodowało 8,7-krotny wzrost AUC atorwastatyny. W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie atorwastatyny z cyklosporyną jest konieczne, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg.

Erytromycyna, klarytromycyna
Erytromycyna i klarytromycyna są znanymi inhibitorami cytochromu P450 3A4. Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg raz na dobę z erytromycyną (4 razy na dobę po 500 mg) powodowało 33% wzrost narażenia na całkowite działanie atorwastatyny. Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg raz na dobę z klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg) prowadziło do 4,4-krotnego wzrostu ekspozycji na atorwastatynę. W razie konieczności jednoczesnego podawania klarytromycyny z atorwastatyną, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy dawkach przekraczających 40 mg zaleca się stosowne monitorowanie kliniczne pacjentów.

Itrakonazol
Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadziło do 2,5 – 3,3-krotnego zwiększenia ekspozycji na atorwastatynę. W sytuacji, gdy jednoczesne stosowanie itrakonazolu z atorwastatyną jest konieczne, dawka podtrzymująca atorwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę. Pacjenci, którzy otrzymują 80 mg atorwastatyny powinni mieć zmniejszoną dawkę atorwastatyny w okresie jednoczesnego podawania itrakonazolu lub alternatywnie (przy krótkim leczeniu tym lekiem przeciwgrzybiczym), gdy nie jest to praktyczne, można rozważyć chwilowe przerwanie leczenia atorwastatyną.

Inhibitory proteazy
Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P450 3A4, wiązało się z około 2-krotnym wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu. Należy monitorować stężenie lipidów, aby mieć pewność, że stosowana jest najmniejsza skuteczna dawka atorwastatyny.

Chlorowodorek diltiazemu
Jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 240 mg diltiazemu prowadziło do 51% wzrostu AUC atorwastatyny. Po wprowadzeniu leczenia diltiazemem lub po dostosowaniu dawki, zaleca się stosowne monitorowanie kliniczne pacjentów.

Sok grejpfrutowy
Sok grejpfrutowy zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu leków metabolizowanych przez CYP3A4. Wypicie 1 szklanki zawierającej 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC czynnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Jednak 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 leczenia atorwastatyną.

Induktory cytochromu P450 3A4
Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenz, ryfampicyna, dziurawiec) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z uwagi na dwojaki mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 oraz zahamowanie transportera wychwytu OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Werapamil i amiodaron
Nie przeprowadzono badań interakcji z zastosowaniem atorwastatyny i werapamilu lub amiodaronu. Zarówno werapamil jak i amiodaron hamują czynność CYP3A4 i jednoczesne podawanie z atorwastatyną może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Należy monitorować stężenie lipidów, aby mieć pewność, że stosowana jest najmniejsza skuteczna dawka atorwastatyny.

Ezetymib
Stosowanie samego ezetymibu wiąże się z występowaniem miopatii. Z tego względu ryzyko wystąpienia miopatii może wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu ezetymibu i atorwastatyny.

Inne leczenie skojarzone

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego
Stosowanie samych fibratów w sporadycznych przypadkach wiąże się z występowaniem miopatii. Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie 600 mg gemfibrozylu dwa razy na dobę prowadziło do 24% wzrostu ekspozycji na atorwastatynę.

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 digoksyny z 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić hamowaniem transportu przez błonowe białko transportujące – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne
Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężenia noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu. Wzrost ten należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol
Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden produkt leczniczy.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy
Jednoczesne podawanie atorwastatyny z zawiesiną doustną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu o około 35%; jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia cholesterolu LDL.

Warfaryna
Jednoczesne podawanie atorwastatyny i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas kilku pierwszych dni leczenia; czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania atorwastatyny do leczenia.

Fenazon
Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna
Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i atorwastatyny nie wykazało występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina
W badaniu interakcji lek-lek przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 80 mg atorwastatyny i 10 mg amlodypiny powodowało 18% wzrost ekspozycji na atorwastatynę.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Nie udowodniono jeszcze 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 powyżej 20 mg/kg mc./dobę (ogólna ekspozycja kliniczna).
U szczurów stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu i mleku są podobne. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy lub jego metabolity są wydzielane z mlekiem ludzkim.

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

Atorwastatyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości żołądkowo-jelitowe, w tym: zaparcia, wzdęcia, niestrawność i bóle brzucha. Objawy te zwykle ustępują w trakcie leczenia.

Z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych przypisywanych atorwastatynie 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 atorwastatyny.
Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często (1/100 < 1/10); niezbyt często (1/1000< 1/100); rzadko (1/10000, < 1/1000); bardzo rzadko (1/10000).

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka.
Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego
Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne
Niezbyt często: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne
Często: bezsenność.
Niezbyt często: amnezja.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, obniżenie czucia dotyku.
Niezbyt często: neuropatia obwodowa.
Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: wysypka, świąd.
Niezbyt często: pokrzywka.
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka zapalna (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: szumy uszne.
Bardzo rzadko: utrata słuchu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców.
Niezbyt często: miopatia, krucze mięśni.
Rzadko: zapalenie mięśni, rabdomioliza.
Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: impotencja.
Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: astenia, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe.
Niezbyt często: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania diagnostyczne
Tak jak przy stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie o łagodnym nasileniu, przemijające i niewymagające przerwania leczenia. Istotne klinicznie (> 3 krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy obserwowano u 0,8% pacjentów otrzymujących leczenie atorwastatyną. Zwiększenie to było zależne od wielkości dawki i odwracalne u wszystkich pacjentów.
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy ponad 3 krotnie powyżej górnej granicy normy obserwowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, podobnie do wyników otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie o ponad 10 razy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Zaobserwowano ponadto następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu w tym bezsenność i koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- depresja
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku leczenia długoterminowego (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. Przy przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby i monitorować aktywność CK w surowicy. 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 trójglicerydy 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 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, 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 stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, populacji która zazwyczaj nie reaguje na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniach reakcji na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30%-46%), cholesterolu-LDL (41%-61%), apolipoproteiny B (34%-50%) i trójglicerydów (14%-33%), powodując jednocześnie różnie nasilone zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny A1.

Reakcja na dawkę u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną

Dawka atorwastatyny (mg)	N	Cholesterol całkowity (%)	Cholesterol LDL (%)	Apolipoproteina B (%)	Trójglicerydy (%)	Cholesterol HDL (%)
Placebo	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Dostosowana średnia % zmiana w stosunku do wartości początkowej

Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.
Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL 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 mającego na celu zmniejszenie stężenia lipidów atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem zmniejszającym stężenie lipidów 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, badanie 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 znamienna (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia mającego na celu zmniejszenie stężenia lipidów na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie cholesterolu LDL uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) do wartości wynoszącej średnio 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 ± 30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) do wartości wynoszącej średnio 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o -18,4%, p<0,0001), średniego stężenia trójglicerydów (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 cholesterolu-HDL 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).

Opisane wyniki badań uzyskano po dawce 80 mg, dlatego też nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.
Profile bezpieczeństwa i tolerancji były porównywalne w obu grupach.
W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego obniżenia stężenia lipidów na skutek stosowania atorwastatyny na śmiertelność i zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe. Dlatego też znaczenie kliniczne tego obrazowania dla pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych jest nieznane.

<u>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów pediatrycznych</u>
W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym przeprowadzono fazę otwartą badania, 187 chłopców i dziewczynek przed pierwszą miesiączką w wieku 10-17 lat (średnia wieku 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 26 tygodni atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47), następnie wszyscy przez 26 tygodni otrzymywali atorwastatynę. Zakwalifikowanie do badania wymagało 1) początkowego stężenia cholesterolu LDL ≥4,91 mmol/l lub 2) początkowego stężenia cholesterolu LDL ≥4,14 mmol/l oraz pozytywnego wywiadu rodzinnego w kierunku FH lub udokumentowanej przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u krewnych o pokrewieństwie pierwszego lub drugiego stopnia. W grupie atorwastatyny średnia wartość wyjściowa cholestero-

lu LDL wynosiła 5,65 mmol/l (zakres: 3,58-9,96 mmol/l) w porównaniu do 5,95 mmol/l (zakres: 4.14-8.39 mmol/l) w grupie placebo. Dawka atorwastatyny (podawanej raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie i była zwiększana do 20 mg, gdy stężenie cholesterolu LDL wynosiło >3,36 mmol/l. Liczba pacjentów leczonych atorwastatyną, u których wymagane było zwiększenie dawki do 20 mg po upłynięciu 4 tygodnia w trakcie fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 80 (57,1%). Atorwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów i apolipoproteiny B w trakcie 26-tygodniowego badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (patrz tabela 2).

TABELA 2. Wpływ działania obniżającego stężenie lipidów u nastoletnich chłopców i dziewczynek z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką hipocholesterolemią (średnia wartość procentowa zmiany od wartości początkowej do punktu końcowego u populacji zaplanowanej do poddania leczeniu).

DAWKOWANIE	N	Cholesterol całkowity	Cholesterol LDL	Cholesterol HDL	Trójglicerydy	Apolipoproteina B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorwastatyna	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

Średnia osiągnięta wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo w trakcie trwania 26-tygodniowej fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

W tym limitowanym kontrolowanym badaniu nie wykazano wykrywalnego wpływu na wzrost ani dojrzewanie płciowe chłopców ani na długość trwania menstruacji u dziewczynek. Atorwastatyny nie badano w badaniach kontrolowanych obejmujących pacjentów przed okresem dojrzewania ani u pacjentów młodszych niż 10 lat. W kontrolowanych badaniach u dzieci nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności dawek powyżej 20 mg. Długotrwała skuteczność leczenia atorwastatyną w dzieciństwie w zmniejszaniu zapadalności i umieralności w wieku dorosłym nie została ustalona.

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 tym uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40-79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej 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, cholesterol całkowity/cholesterol HDL > 6, chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz/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 względem placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka (%) [1]	Wartość p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36	100 względem 154	1,1	0,0005

Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20	389 względem 483	1,9	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29	178 względem 247	1,4	0,0006
[1] W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.				

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennemu zmniejszeniu (185 względem 212 zdarzeń, p=0,17 i 74 względem 82 zdarzeń, 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 (38 względem 30 i 17 względem 12), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamienną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej 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 40-75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem cholesterolu-LDL wynoszącym ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) i stężeniem trójglicerydów wynoszącym ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano co najmniej 1 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 względem placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka [1] (%)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończony i 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 względem 127	3,2	0,001
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42	38 względem 64	1,9	0,007

Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48	21 względem 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 = przezskórna angioplastyka wieńcowa.				

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

Nawracający udar mózgu
W badaniu SPARCL (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) wpływ atorwastatyny podawanej w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu oceniano u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwiennym mózgu (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy i ujemnym wywiadem w kierunku choroby wieńcowej (CHD). Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w wieku 21-92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnia wartość początkowa LDL wynosiła 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnia wartość cholesterolu LDL wynosiła 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie leczenia placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko występowania głównego punktu końcowego, którym był zakończony lub niezakończony zgonem udar mózgu o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 lub 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 po dostosowaniu w stosunku do czynników początkowych) w porównaniu z placebo. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w przypadku atorwastatyny względem 8,9% (211/2366) w przypadku placebo.

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

- Ryzyko udaru krwotocznego było większe u pacjentów, u których przed przystąpieniem do badania wystąpił udar krwotoczny (7/45 dla atorwastatyny względem 2/48 dla placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny względem 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Ryzyko udaru krwotocznego było większe u pacjentów, u których przed przystąpieniem do badania wystąpił udar zatokowy (20/708 dla atorwastatyny względem 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale u tych pacjentów ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu również uległo zmniejszeniu (79/708 dla atorwastatyny względem 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że samo ryzyko udaru jest większe u pacjentów po przebytym udarze zatokowym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.
  Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) przy stosowaniu atorwastatyny względem 10,4% (5/48) w podgrupach pacjentów po przebytym udarze krwotocznym.
  Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) przy stosowaniu atorwastatyny względem 9,1% (64/701) dla placebo w podgrupie pacjentów po przebytym udarze zatokowym.

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. Po podaniu doustnym, biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi od 95% do 99% dostępności biologicznej atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Całkowita dostępność biologiczna 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) efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna wiąże się z białkami osocza w 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 glukuronizacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Wydalanie
Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, a następnie wydalana jest głównie z żółcią. Jednak 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 udział czynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów
- Pacjenci geriatryczni: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś wpływ na stężenie lipidów był porównywalny do tego, który był obserwowany u populacji pacjentów młodszych.

- Pacjenci pediatryczni: nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż C_{max} u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

- Niewydolność nerek: choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na jej działanie na stężenie lipidów.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Maksymalna badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg/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, przy czym maksymalna stosowana dawka była 250-krotnie większa niż największa dawka stosowana 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 1 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 teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

Tusz do nadruku:
Opacode S-1-17823

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku
Butelka HDPE z zakrętką z PP w tekturowym pudełku
Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16302

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO