CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Euroclast 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny wapniowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnożółte, cętkowane, błyszczące, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „HLA 20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Euroclast jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym z hipercholesterolemią rodzinną (wariant heterozygotyczny) lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne niefarmakologiczne metody leczenia jest niewystarczająca.

Euroclast jest również wskazany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia
Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie korygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Euroclast pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i pozostawać na tej diecie w trakcie leczenia.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od początkowych stężeń LDL-C, celu terapeutycznego i odpowiedzi pacjenta.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się produktem Euroclast w dawce 10 mg raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczna staje się widoczna w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Odpowiedź ta utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna

Dawka początkowa produktu Euroclast wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie i zwiększać co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można albo zwiększyć do maksimum 80 mg na dobę, albo zastosować lek wiążący kwasy żółciowe w skojarzeniu z atorwastatyną w dawce 40 mg raz na dobę.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Ilość dostępnych danych jest ograniczona (patrz punkt 5.1).
Dawka atorwastatyny u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną wynosi od 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub w przypadku, gdy takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

W badaniach profilaktyki pierwotnej stosowano dawkę 10 mg/dobę. W celu osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL zgodnych z aktualnymi wytycznymi może być konieczne podawanie większych dawek.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawki atorwastatyny nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Euroclast należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie produktu Euroclast jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, stosujących lek w zalecanych dawkach, są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone tylko przez lekarzy specjalistów.

Doświadczenie dotyczące stosowania w populacji pediatrycznej jest ograniczone do niewielkiej liczby pacjentów (w wieku od 4 do17 lat) z ciężkimi postaciami dyslipidemii, takimi jak rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna. Zalecana dawka początkowa atorwastatyny w tej populacji wynosi 10 mg na dobę Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę, biorąc pod uwagę reakcję na leczenie i tolerancję. Nie oceniano danych dotyczących bezpieczeństwa rozwojowego w tej populacji pacjentów.

Sposób stosowania
Euroclast przeznaczony jest do podawania doustnego. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się naraz; można ją podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Euroclast jest przeciwwskazane u pacjentów:
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu,
- z czynną chorobą wątroby lub z utrzymującym się, niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (3 razy przekraczającym górną granicę wartości uznanych za prawidłowe - GGN),
- w okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Próby czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonać u pacjentów, u których wystąpią jakiekolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjentów, u których zwiększy się aktywność aminotransferaz, należy obserwować do czasu ustąpienia tych nieprawidłowości. Gdyby zwiększenie aktywności aminotransferaz większe niż 3-krotność górnej granicy normy utrzymywało się, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Euroclast (patrz punkt 4.8).
Euroclast należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Badanie SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu)

Analiza *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), wykazała częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie, która rozpoczęła przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko notowano zwłaszcza u pacjentów z przebytym udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym przed badaniem. U pacjentów z uprzednim udarem niedokrwiennym lub zawałem (udarem) lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę nie jest określony, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Przed leczeniem

Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. Aktywność kinazy kreatynowej należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statynami w sytuacjach takich, jak:
- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne zaburzenia mięśni w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia statyną lub fibratem w wywiadzie
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu
- podeszły wiek (>70 lat). Konieczność pomiaru aktywności CK należy rozważyć w zależności od występowania innych czynników predysponujących do rabdomiolizy.

- możliwość zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (tj. interakcje – patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w stosunku do możliwych korzyści. Zalecana jest także obserwacja stanu klinicznego.

Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli występuje jakakolwiek wiarygodna alternatywna przyczyna zwiększonej aktywności CK, gdyż interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszanie bólów mięśniowych, kurczy lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi ≤5 x GGN.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie atorwastatyną trzeba przerwać, jeśli aktywność CK zwiększy się znacząco klinicznie (>10 x GGN) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy atorwastatyna stosowana jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu, takimi jak inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny i ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastąpienie tych leków alternatywnym (nieprowadzącym do interakcji) sposobem leczenia.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie wymienionych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy ostrożnie rozważyć korzyść i ryzyko skojarzonego leczenia. U pacjentów, którzy otrzymują inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w razie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyna i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego podczas leczenia kwasem fusydowym należy rozważyć czasowe wstrzymanie stosowania atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli

istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np. transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko takie może również wiązać się z jednoczesnym stosowaniem atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywoływać miopatię, tj. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz tabela 1 i szczegółowe informacje niżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, posakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itp.). Jeśli leczenie skojarzone atorwastatyną i wymienionymi produktami leczniczymi jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatyny. Wiadomo, że amiodaron i werapamil hamują aktywność CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atorwastatyną może spowodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny i odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Obserwacja stanu klinicznego pacjenta zalecana jest po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (tj. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Na skutek podwójnego mechanizmu interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ryfampicyny, gdyż opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany, więc jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy u pacjentów uważnie monitorować skuteczność leczenia.

Inhibitory transportera białek

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności leczenia (patrz tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego leczenia, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny konieczną do osiągnięcia celu leczniczego i odpowiednio monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może się zatem zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny.
Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem Euroclast. Jednak wpływ hipolipemizujący był większy, gdy oba leki stosowano jednocześnie niż gdy podawano każdy z nich osobno.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kwasem fusydowym. Doświadczenie postmarketingowe wskazuje, że tak jak w przypadku innych statyn, podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego notowano zdarzenia dotyczące mięśni, w tym rabdomiolizę. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane czasowe zawieszenie leczenia atorwastatyną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększało się nieznacznie. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu Euroclast i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych przewlekle warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę powodowało niewielkie skrócenie (o około 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powracał do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Wprawdzie istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi notowano bardzo rzadko, jednak u pacjentów otrzymujących kumarynowe leki przeciwzakrzepowe należy oznaczać czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie wystarczająco często na początku leczenia w celu upewnienia się, że nie ma znaczących zmian wartości tego wskaźnika. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, pomiary można przeprowadzać w odstępach zwykle stosowanych u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. U pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiąże się z krwawieniami lub zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC[&]	Zalecenia kliniczne[#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od dnia 14. do 21.)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	↑ 9,4-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotna	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4-krotna	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5. do 7. dnia, zwiększona do 400 mg BID w dniu 8.), w dniach 5-18 podane 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3-krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotna	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotna^	Bez specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	↑ 51%	Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów po rozpoczęciu stosowania lub po zmianach dawek diltiazemu.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	↑ 33%^	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	↑ 18%	Bez specjalnych zaleceń
Cymetydyna 300 mg QID,	10 mg OD przez	↓ mniej niż	Bez specjalnych zaleceń

2 tygodnie	4 tygodnie	1%^	
Lek zobojętniający w zawiesinie, zawierający wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35%^	Bez specjalnych zaleceń
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Bez specjalnych zaleceń
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki rozdzielone)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.

& Dane przedstawione jako x-krotna zmiana przedstawiają prosty stosunek wartości uzyskanej podczas jednoczesnego podawania do wartości uzyskanej dla samej atorwastatyny (tj. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe różnice w stosunku do samej atorwastatyny (tj. 0% = brak zmiany).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność CYP3A4 i mogą zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie wartości AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie wartość AUC dla atorwastatyny i AUC dla składników aktywnych (atorwastatyny i metabolitów).

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny.

Zwiększenie przedstawiono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”.

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana AUC[&]	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Bez specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Bez specjalnych zaleceń.

-

& Dane przedstawione jako x-krotna zmiana przedstawiają prosty stosunek wartości uzyskanej podczas jednoczesnego podawania do wartości uzyskanej dla samej atorwastatyny (tj. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe różnice w stosunku do samej atorwastatyny (tj. 0% = brak zmiany).
* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało nieznacznie na klirens fenazonu.

Zwiększenie przedstawiono jako „↑", zmniejszenie jako „↓".
OD = raz dziennie; SD = dawka jednorazowa

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża
Stosowanie produktu Euroclast w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych atorwastatyny z udziałem kobiet w ciąży. Notowano rzadkie przypadki rozwoju wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Stosowanie atorwastatyny u kobiety w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów na czas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.
Dlatego produktu Euroclast nie należy stosować u kobiet w ciąży, usiłujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie produktem Euroclast należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.3.)

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i w mleku jest zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące Euroclast nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność
W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie miała wpływu na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Euroclast ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Na podstawie danych z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek niżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu Euroclast.

Częstość działań niepożądanych określono następująco: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zapalenie nosa i gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Często: reakcje alergiczne
Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: hiperglikemia
Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle głowy
Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, osłabienie czucia, zaburzenia smaku, niepamięć
Rzadko: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka
Niezbyt często: niewyraźne widzenie
Rzadko: zaburzenia widzenia

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: ból gardła i krtani, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaparcie, wzdęcie, niestrawność, nudności, biegunka
Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niebyt często: zapalenie wątroby
Rzadko: zastój żółci
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: pokrzywka, wysypka na skórze, świąd, łysienie
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypki pęcherzowe (w tym rumień wielopostaciowy), zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle mięśni, bóle stawów, ból kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców
Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni
Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, choroba ścięgna, niekiedy powikłana zerwaniem ścięgna

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, gorączka

Badania diagnostyczne
Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi
Niezbyt często: obecność leukocytów w moczu

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących Euroclast notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zazwyczaj niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Klinicznie istotne (>3 x GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących Euroclast. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijało u wszystkich pacjentów.

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

Podczas stosowania niektórych statyn notowano następujące działania niepożądane:
- zaburzenia funkcji seksualnych
- depresja
- wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu Euroclast nie jest dostępne. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Należy oznaczyć parametry czynności wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza, hemodializa nie zwiększa znacząco klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA.
Kod ATC: C10AA05

Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol obecne w wątrobie są wbudowywane do cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i uwalniane do osocza, w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) powstają z VLDL i katabolizowane są głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i stężenie lipoprotein w surowicy przez hamowanie reduktazy HMG-CoA, a następnie hamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Ponadto zwiększa ona liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątrobowych, dzięki czemu polepsza wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i liczbę cząsteczek LDL. Powoduje znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności receptorów LDL w połączeniu z korzystną zmianą jakościową krążących cząsteczek LDL. Skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) u pacjentów

z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie hipolipemizujące.

W badaniu zależności odpowiedzi od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30% do 46%), LDL-C (41% do 61%), apolipoproteiny B (34% do 50%) i triglicerydów (14% do 33%), zwiększając w różnym stopniu stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i apolipoproteiny A1. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną, postaciami hipercholesterolemii nieuwarunkowanymi rodzinnie i mieszaną hiperlipidemią (w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use", z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których u 89 rozpoznano rodzinną hipercholesterolemię homozygotyczną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 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). Jeśli skuteczność atorwastatyny porównano ze skutecznością prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienna (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszało się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/1 (150±28 mg/dl) do średnio 2,04±0,8 mmol/1 (78,9±30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/1 (150±26 mg/dl) do średnio 2,85±0,7 mmol/1 (110±26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego 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 zwiększało średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna 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 zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% (p<0,0001).

Opisane wyniki uzyskano po zastosowaniu dawki 80 mg, dlatego nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego znaczenie kliniczne tych wyników w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% (p=0,048). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie: placebo 22,2%, atorwastatyna 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą - ASCOTT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu wzięli udział pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 40 do 79 lat, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów występowały co najmniej 3 z ustalonych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia w wywiadzie, TC:HDL-C >6, choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono jako wysokie.

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

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego był następujący:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka[1] (%)	Wartość p
Choroba wieńcowa zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji ogółem	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

[1] Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,3 roku.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (liczba zdarzeń odpowiednio: 185 vs. 212, p=0,17 oraz 74 vs. 82, p=0,51).

W analizach podgrup wyodrębnionych w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet), korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie na skutek małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Wprawdzie śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienna. Stwierdzono znaczącą leczniczą interakcję między zastosowanym leczeniem atorwastatyną a początkowym leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (choroba wieńcowa zakończona zgonem plus zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszało się istotnie pod wpływem atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ale nie u pacjentów leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę układu krążenia oceniano również w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, ze stężeniem LDL-C ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) i stężeniem TG ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów występował co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) lub placebo (n=1410) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego był następujący:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka[1] (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony i niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał serca, niemy zawał serca)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163
[1] Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.				
CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa				

Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku lub początkowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję w odniesieniu do współczynnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo i 61 zgonów w grupie otrzymującej atorwastatynę, p=0,0592).

Nawrót udaru mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) z udziałem 4731 pacjentów po przebytym w ciągu poprzednich 6 miesięcy udarze mózgu lub

przemijającym napadzie niedokrwienia (ang. TIA) i bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu.
Spośród pacjentów 60% stanowili mężczyźni. Badani (60% mężczyzn) byli w wieku od 21 do 92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie początkowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas podawania placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

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

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

- Ryzyko udaru krwotocznego była zwiększona u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytym udarze krwotocznym (7/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; CI 95%, 0,84-19,57), zaś ryzyko udaru niedokrwiennego było zbliżone w obu grupach (3/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; CI 95%, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego była zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytym udarze lakunarnym (20/708 w grupie atorwastatyny vs. 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; CI 95%, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwiennego było u tych pacjentów zmniejszone (79/708 w grupie atorwastatyny vs. 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; CI 95%, 0,57-1,02). Możliwe, że netto ryzyko udaru jest zwiększone u pacjentów po przebytym udarze lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny vs. 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przebytym udarze krwotocznym. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny vs. 9,1% (64/701) dla placebo w podgrupie pacjentów po przebytym zawale lakunarnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Atorwastatyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym: maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin. Wchłanianie zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu z roztworem doustnym. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora HMG-CoA około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa przypuszczalnie jest wynikiem klirensu leku w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i (lub) efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Wiązanie z białkami osocza wynosi ≥98%.

Metabolizm
Atorwastatyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 do pochodnych orto- i parahydroksylowanych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Obok innych szlaków metabolicznych, produkty te ulegają dalszym przemianom na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. W warunkach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowane jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej HMG-CoA w krążeniu ogólnym przypisywana jest czynnym metabolitom.

Wydalanie
Po przemianach metabolicznych w wątrobie i (lub) poza wątrobą, atorwastatyna jest wydalana głównie w żółci. Jednak nie wydaje się, aby produkt leczniczy podlegał w istotnym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu.
Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w wyniku współdziałania czynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych osób dorosłych, natomiast działanie na profil lipidowy było porównywalne w stosunku do stwierdzanego w populacji pacjentów w młodszym wieku.

Dzieci i młodzież: dane farmakokinetyczne w populacji pediatrycznej nie są dostępne.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różnią się od wartości stwierdzanych u mężczyzn (kobiety: wartości C_{max} większe o około 20%, zaś wartości AUC mniejsze o około 10%). Różnice te nie miały znaczenia klinicznego i nie powodowały klinicznie istotnych różnic pod względem działania na profil lipidów u mężczyzn i kobiet.

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

Niewydolność wątroby: stężenia w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów zwiększają się znacznie (około 16-krotnie w przypadku C_{max} i 11-krotnie w przypadku AUC) u pacjentów z przewlekłą, poalkoholową chorobą wątroby (B w skali Childa-Pugha).

Polimorfizm SLOC1B1: W wychwycie wątrobowym wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do większego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i w 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono rakotwórczego działania atorwastatyny u szczurów, jednak większe dawki stosowane u myszy (powodujące 6 do 11 razy większą wartość AUC_{0-24h} niż u ludzi przy zastosowaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Badania na zwierzętach dowiodły, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie działała teratogennie, jednak u szczurów i królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic obserwowano toksyczność dla płodów. Zastosowanie u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny powodowało opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Stężenie atorwastatyny w osoczu szczurów jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:
  Celuloza mikrokrystaliczna
  Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Trometamol
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Talk
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:
Karmeloza sodowa
Glicerol
Trometamol
Sodu laurylosiarczan
Hydroksyetyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30, 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr: 17464

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

16.11.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO