

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orztiza, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera: 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) (w postaci atorwastatyny wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, 8,2 mm x 17 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Orztiza jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu-LDL, apolipoproteiny B lub triglicerydów u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

W leczeniu skojarzonym, np. z innymi produktami obniżającymi poziom cholesterolu-LDL lub jeśli nie uzyskano zadowalających wyników stosując inne metody obniżania stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Orztiza pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem Orztiza. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL przed rozpoczęciem leczenia, założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

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

#### Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg leku Orztiza raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną

obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

#### **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

Zalecana początkowa dawka leku Orztiza wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatinę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

#### **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

U 64 pacjentów poddanych badaniom klinicznym, obejmującym 46 pacjentów, u których potwierdzono homozygotyczną postać rodzinnej hipercholesterolemii, stosowano dawkę atorwastatyny 80 mg/dobę. Średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL u tych 46 pacjentów wyniosło 21%.

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę, stosowana jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. inne leki redukujące poziom cholesterolu-LDL) w przypadku, gdy dotychczasowe wyniki leczenia są niezadowalające.

#### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek**

Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na działanie atorwastatyny na stężenie lipidów we krwi, zatem nie jest konieczna modyfikacja dawki.

#### **Osoby w podeszłym wieku**

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

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Orztiza jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży i 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, jak również okresowo podczas podawania leku, należy wykonać okresowe badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż

trzykrotna wartość GGN, zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Orztiza (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Orztiza pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

### **Wpływ na mięśnie szkieletowe**

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

Przed leczeniem:

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

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- genetycznie uwarunkowana miopatia w wywiadzie
- wystąpienie miopatii po stosowaniu statyn lub fibratów w wywiadzie
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (70 lat lub starszych); konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomiolizy.

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

### *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)*

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

Podczas leczenia:

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

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

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

Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego,

antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rhabdomyolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobinurii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści ze stosowania produktu Orztiza jednocześnie z którymś z wyżej wymienionych leków (patrz punkt 4.4).

**Inhibitory cytochromu P450 3A4:** Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P4503A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P4503A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami (patrz także punkt 4.4).

**Erytromycyna, klarytromycyna:** Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P4503A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała  $C_{max}$  i AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

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

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

**Inhibitory proteazy:** Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami CYP3A4, prowadziło do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu.

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

**Induktory cytochromu P450 3A4:** Wpływ induktorów cytochromu P450 3A4 (np. ryfampicyny czy fenytoiny) na atorwastatynę jest nieznany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwaritmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

#### **Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych**

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

**Digoksyna:** Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednakże stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić hamowaniem transportu przez białko błonowe – glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

**Doustne środki antykoncepcyjne:** Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków

antykoniecznych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

**Leki zobojętniające kwas żołądkowy:** Jednoczesne podawanie atorwastatyny z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny 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 pierwszych dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania atorwastatyny do leczenia.

**Fenazon:** Jednoczesne stosowanie przez pewien okres atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

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

**Amlodypina:** Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie została zmieniona gdy atorwastatyna w dawce 80 mg była stosowana jednocześnie z amlodypiną w dawce 10 mg.

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Podawanie produktu Orztiza w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszała się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała na dobę (ogólna ekspozycja). U szczurów stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu atorwastatyny do mleka ludzkiego.

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

Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Z powodu działań niepożądanych przypisywanych atorwastatinie z badań klinicznych 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.

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

**Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:**

Niezbyt częste: małopłytkowość.

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.

Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

Niezbyt częste: szumy uszne.

**Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:**

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.

Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Częste: wysypka, świąd.

Niezbyt częste: pokrzywka.

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

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:**

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.

Niezbyt częste: miopatia.

Rzadkie: zapalenie mięśni, rabdomioliza.

**Zaburzenia endokrynologiczne:**

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

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

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

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

**Zaburzenia układu immunologicznego:**

Częste: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadkie: anafilaksja.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczna.

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Niezbyt częste: impotencja.

**Zaburzenia psychiczne:**

Częste: bezsenność.

Niezbyt częste: niepamięć.

#### **Badania:**

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie słabo nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie ( $> 3$  krotnie przekraczające GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy ( $> 3$  krotnie przekraczające GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK o ponad 10 razy powyżej GGN wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Orztiza.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK) 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 triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w VLDL (lipoproteiny bardzo niskiej gęstości) 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 i syntezy cholesterolu w wątrobie. Zwiększa również liczbę receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

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

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), cholesterolu-LDL (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%), jak również powoduje różnie nasilone zwiększenie stężenia cholesterolu-HDL i apolipoproteiny A1. Wyniki te dotyczą 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.

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (w tym dławicę piersiową). Leczenie rozpoczęto w ciągu 24 – 96 godzin od przyjęcia do szpitala. Częstość ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego zmniejszyła się o 26% (p=0,018).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

**Dystrybucja:** Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna wiąże się z białkami osocza  $\geq 98\%$ .

**Metabolizm:** Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji, które są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

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

### Szczególne grupy pacjentów:

*Osoby w podeszłym wieku:* stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów są porównywalne w obu grupach.

*Dzieci:* nie ma danych farmakokinetycznych.

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

*Niewydolność nerek:* niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

*Niewydolność wątroby:* stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone ( $C_{max}$  około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym

uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC (0-24) określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej. W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC (0-24). W czterech badaniach *in vitro* oraz jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani nie powodowała wad rozwojowych narządów. W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg masy ciała na dobę oraz nie powodowała wad rozwojowych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Mannitol  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia węglan  
Powidon K-30  
Kroscarmeloza sodowa  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 6000  
Talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierającym 4, 7, 10,

- 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 tabletek powlekanych.
- Pojemniki z HPDE z wieczkiem z LDPE zawierające 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegur 76-78, IS-220 Hafnarfjörður, Islandia

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

Pozwolenie nr:

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

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