

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorgamma, 10 mg, tabletki powlekane

Atorgamma, 20 mg, tabletki powlekane

Atorgamma, 40 mg, tabletki powlekane

(*Atorvastatinum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

10 mg: Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, o średnicy 7 mm.

20 mg: Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm

40 mg: Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 8,2 x 17 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Atorgamma stosowany jest jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym 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.

Produkt leczniczy Atorgamma stosowany jest również w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Atorgamma pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem leczniczym Atorgamma.

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.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu leczniczego Atorgamma 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 produktu leczniczego Atorgamma 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 atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę LDL-C), lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

Niewydolność nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Produkt leczniczy Atorgamma należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Atorgamma jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

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

Hipercholesterolemia:

Stosowanie leku u dzieci powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia.

W populacji pacjentów w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku u dzieci. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci przyjmujących dawki wyższe niż 20 mg, co odpowiada około 0,5 mg/kg, są ograniczone.

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6–10 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Stosowanie innych postaci farmaceutycznych/mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atorgamma stosuje się doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny należy przyjmować jednorazowo. Może być przyjmowana niezależnie od pory dnia z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Atorgamma jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

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 leczniczego Atorgamma (patrz punkt 4.8).

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

Zapobieganie udarowi poprzez agresywne obniżenie stężenia cholesterolu (ang SPARCL - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

W dokonanej analizie post-hoc typów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienności), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwinnym lub udarem krwotocznym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania

atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia 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 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
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- 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 sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2)

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)

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) 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 oznaczenia, 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.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rhabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, stiripentol, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, posakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir,

atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (nie wchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego nie jest zalecane, dlatego należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania atorwastatyny w czasie podawania kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączkę). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać terapię statynami.

Cukrzyca

Niektóre fakty sugerują, że statyny zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cukrzycy, mogą powodować hiperglikemię i w takim przypadku wskazane jest stosowanie odpowiedniego leczenia cukrzycy. Ryzyko takie jest niwelowane przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego i dlatego nie powinno być powodem do przerwania leczenia z zastosowaniem statyn. Pacjenci z grup ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być monitorowani pod kątem klinicznym i biochemicznym zgodnie z narodowymi wytycznymi.

Stosowanie u dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na rozwój dzieci (patrz punkt 4.8).

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 wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, stiripentolu, ketokonazolu, worikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, etc.). W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil and flukonazol) mogą podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku równoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały

przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznanymi, i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

Inhibitory transportera białek

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl/ pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najniższe dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko to może być zwiększone w trakcie jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

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.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kwasem fusydowym. Tak jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu produktów na rynek zgłaszano poważne problemy dotyczące mięśni, w tym rabdomiolizę podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji jest nieznanymi. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane tymczasowe odstawienie atorwastatyny.

Wpływ atorwastatyny na inne leki stosowane jednocześnie

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie wzrosło. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Atorgamma i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię warfaryną jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekund podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym kumarynę. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nie przyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana w AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 8 dni (14 do 21 dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	↑ 9,4 -krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, nie przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stabilna dawka	10 mg na dobę przez 28 dni	↑ 8,7 -krotna	
Lopinawir 400 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	20 mg na dobę przez 4 dni	↑ 5,9 -krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są niższe dawki podtrzymujące atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta.
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę, 9 dni	80 mg na dobę przez 8 dni	↑ 4,4 -krotna	
Sakwinawir 400 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir (300 mg dwa razy na dobę od 5-7 dnia, dawka zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę w dniu 8) dni 5-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg na dobę przez 4 dni	↑ 3,9 -krotna	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne zaleca się niższe dawki podtrzymujące atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta.
Darunawir 300 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 9 dni	10 mg na dobę przez 4 dni	↑ 3,3 -krotna	

Itrakonazol 200 mg na dobę, 4 dni	40 mg w pojedynczej dawce	↑ 3,3 -krotna	
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg na dobę przez 4 dni	↑ 2,5 -krotna	
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg na dobę przez 4 dni	↑ 2,3 -krotna	
Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg na dobę przez 28 dni	↑ 1,7 -krotna [^]	Brak specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml na dobę*	40 mg w pojedynczej dawce	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego z atorwastatyną nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg na dobę, 28 dni	40 mg, w pojedynczej dawce	↑ 51%	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawkowania diltiazemu, zalecany jest odpowiedni monitoring kliniczny pacjenta.
Erytromycyna 500 mg, cztery razy na dobę, 7 dni	10 mg, w pojedynczej dawce	↑ 33% [^]	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, w pojedynczej dawce	80 mg, w pojedynczej dawce	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń
Cymetydyna 300 mg cztery razy na dobę, 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% [^]	Brak specjalnych zaleceń
Zawiesina zobojętniająca kwas zawierająca wodorotlenek magnezu i glinu, 30 ml, cztery razy na dobę, 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ 35% [^]	Brak specjalnych zaleceń
Efawirenz 600 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 7 dni (w skojarzeniu)	40 mg w pojedynczej dawce	↑ 30%	Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, zalecane jest jednoczesne stosowanie atorwastatyny z ryfampicyną, z zastosowaniem monitoringu klinicznego.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg w pojedynczej dawce	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	40 mg w pojedynczej dawce	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg raz na dobę, 7 dni	40 mg w pojedynczej dawce	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.

& Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany obrazują prosty stosunek pomiędzy wartością uzyskaną w przypadku leków podawanych równocześnie i wartością uzyskaną dla samej atorwastatyny (np. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego ortohydroksylogowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz AUC składników aktywnych

(atorwastatyny i metabolitów).

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny

Wzrost przedstawiony jest jako „↑”, spadek jako „↓”

Tabela 2: Działanie atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy podawany równocześnie		
	Produkt leczniczy/ Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg raz na dobę przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg raz na dobę, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg raz na dobę przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne, raz na dobę, 2 miesiące - noretindron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń
80 mg raz na dobę przez 15 dni	*Fenazon, 600 mg w pojedynczej dawce	↑ 3%	Brak specjalnych zaleceń

& Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

*Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub żadnym na klirens fenazonu.

Wzrost przedstawiono jako „↑”, spadek jako „↓”

Dzieci

Badania interakcji lekowych zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci jest nieznan. W przypadku stosowania produktu u dzieci należy uwzględnić powyższe interakcje występujące u pacjentów dorosłych oraz ostrzeżenia podane w punkcie 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne w trakcie trwania leczenia (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Produkt leczniczy Atorgamma jest przeciwwskazany w trakcie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zredukować u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też produkt leczniczy Atorgamma nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Atorgamma powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące produkt leczniczy Atorgamma nie powinny karmić niemowląt (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach, nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samic i samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Atorgamma nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs. 7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań klinicznych i ekstensywnych badań post-marketingowych, wykazano następujące działania niepożądane dla atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($\leq 1/10000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosogardzieli

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, utrata wagi, anoreksja

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary nocne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, niedoczulica,, zaburzenia smaku, amnezja.

Rzadko: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nieostre widzenie

Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szумы 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: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka.

Niezbyt często: wymioty, ból brzucha w dolnej i górnej części, odbijanie się, zapalenia trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: cholestaza.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka skórna, świąd, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców.

Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, problemy dotyczące ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększone stężenie kinazy keratynowej we krwi.

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wykazano zwiększone stężenia transaminazy w osoczu u pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Klinicznie istotne zwiększenie (>3 razy ponad normę) stężenia transaminaz w osoczu występowało u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Zmiany te były zależne od dawki i całkowicie 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).

Efekt klasy

- Zaburzenia seksualne.
- Depresja.
- W pojedynczych przypadkach występowała śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie w trakcie terapii długotrwałej (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 249 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 14 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 228 pacjentów w wieku 10–17 lat.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

Na podstawie dostępnych danych można się spodziewać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u pacjentów dorosłych. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa u dzieci są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Atorgamma. 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 LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób 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 potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną

hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidiami 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.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wielośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnia procentowa redukcja poziomu LDL-C wyniosła 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 za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) 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 znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną - z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, 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).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też, znaczenie kliniczne tych wyników z uwzględnieniem pierwotnej oraz 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 okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na 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 towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ($p=0,048$). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i nie zakończoną 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 uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40-79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC: HDL-C > 6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przeżyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano na wysokie.

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

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

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

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 ulegały znamiennej zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, ale nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Chociaż śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (38 vs 30 oraz 17 vs 12) różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależności 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 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) lub 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 vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony lub nie zakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs 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 lat.

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

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

Ponowny udar mózgu

W badaniu Stroke Prevention by Aggressive Reduction In Cholesterol Levels (SPARCL) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym (TIA) przebytymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez choroby niedokrwiennej serca (CHD) w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, wieku 21- 92 lata (średni wiek 63 lata). Średnie wyjściowe stężenie LDL 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 i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia podstawowego punktu końcowego w postaci udaru mózgu prowadzącego do zgonu 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 korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Umieralność ogólna wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

Analiza post-hoc wykazała, że stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadzi do zmniejszenia częstości występowania udarów niedokrwiennych (218/2365, 9,2% wobec 274/2366, 11,6%, p=0,01) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu do placebo.

- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), przy czym w obu grupach obserwowano podobne ryzyko udaru niedokrwiennego (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym w momencie włączenia do badania (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99%; 95% CI, 1,71-14,61), jednak równocześnie u osób tych obserwowano obniżenie ryzyka udaru niedokrwiennego (79/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 102/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru „netto”.

W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym umieralność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) w populacji leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w populacji placebo. W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym umieralność ogólna wynosiła 10,9% (77/708) po leczeniu atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) po zastosowaniu placebo.

Dzieci

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 6-17 lat

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku 6–12 lat w stadium 1 w skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku 10–17 lat w stadium ≥ 2 w skali Tannera. Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg w postaci tabletki do rozgryzania i żucia na dobę, a w Kohorcie B 10 mg w postaci tabletki na dobę. Dawka atorwastatyny była podwajana, jeśli u pacjenta nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C $< 3,35$ mmol/l w tygodniu 4 oraz jeśli lek był dobrze tolerowany. W tygodniu 2 u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B. U pacjentów, którym podawano dawkę podwójną, obserwowano dodatkowe zmniejszenie już po 2 tygodniach, podczas pierwszej oceny po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie wartości parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego czy pacjenci przyjmowali dawkę początkową czy dawkę podwójną. W tygodniu 8 średnia procentowa zmiana w stosunku do początkowego stężenia LDL-C i TC wynosiła odpowiednio około 40% i 30% w całym zakresie dawkowania.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 10–17 lat

W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku 10–17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę. Przez pierwsze 4 tygodnie podawano dawkę 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Jeśli stężenie LDL-C wynosiło $> 3,36$ mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg. Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna

znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i alipoproteiny B w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81 – 6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatynę, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

W dodatkowym badaniu atorwastatyny i kolestypolu u pacjentów w wieku 10–18 lat z hipercholesterolemią wykazano, że atorwastatyna (N=25) powodowała znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C w 26 tygodniu ($p < 0,05$) w porównaniu do kolestypolu (N=31).

W badaniu dotyczącym stosowania leku w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na lek (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie było prowadzone przez 3 lata: stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniósła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii i u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

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 $\geq 98\%$.

Biotransformacja

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach in vitro hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej 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 było porównywalne w obu grupach.

Dzieci:

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6–17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium ≥ 2 w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania i żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne spadki stężenia LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

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).

SLCO1B1 polimorfizm: wychwyty wątrobowy wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA włączając atorwastatynę obejmuje transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób bez tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania karcinogennego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania wyższych dawek u myszy (uzyskano AUC 0-24h 6-11 razy wyższe niż u ludzi przy zastosowaniu najwyższej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna, jednak w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic wysokich dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz obniżoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia węglan

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol 6000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA-Al-PVC/Al): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200, 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Niemcy

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

Pozwolenie numer: 16949; 16950; 16951

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
15.06.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**
01.06.2013