

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pharmastatin, 10 mg, tabletki powlekane
Pharmastatin, 20 mg, tabletki powlekane
Pharmastatin, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera: 10 mg, 20 mg lub 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) (w postaci soli wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pharmastatin, 10 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, 7 mm.
Pharmastatin, 20 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, 9 mm.
Pharmastatin, 40 mg, tabletki powlekane: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, 8,2 x 17 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Pharmastatin jest wskazany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (całkowity-C), cholesterolu LDL (LDL-C), 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 niefarmakologicznych metod leczenia.

Produkt leczniczy Pharmastatin wskazany 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. aferezy 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 (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu-LDL, 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 hiperlipidemia mieszana

Dla większości pacjentów wystarczająca dawka to 10 mg atorwastatyny 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 leczenia długotrwałego.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana początkowa dawka atorwastatyny 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 raz na dobę jednocześnie 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). Atorwastatinę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę cholesterolu-LDL), 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 cholesterolu-LDL, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

Upośledzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

Upośledzenie czynności wątroby

Atorwastatinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci 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 może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pharmastatin przeznaczony jest do stosowania doustnego. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Pharmastatin jest przeciwwskazany 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 (GGN),
- w ciąży, podczas karmienia piersią i 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 czynność wątroby

Badania czynności wątroby należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo. 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 górnej granicy normy (GGN) zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Pharmastatin (patrz punkt 4.8).

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

Zapobieganie wystąpieniu udaru mózgu przez znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu (Badanie SPARCL- Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

W analizie *post-hoc* podtypów udaru mózgu u osób bez choroby wieńcowej, u których wystąpił niedawno udar mózgu lub przemijające ataki niedokrwienne zaobserwowano większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu u pacjentów, u których rozpoczęto podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów, u których przed włączeniem do badania wystąpił wcześniej lakunarny zawał mózgu lub udar krwotoczny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym lakunarnym zawałem mózgu 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 rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (> 10 razy powyżej 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 rabdomiolizy. 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,
- wcześniejszego wystąpienia działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów,
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy,
- w sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, takie jak 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-krotnie powyżej GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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 oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (>5-krotnie powyżej GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (>5-krotnie powyżej GGN), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet, gdy aktywność CK jest równa lub niższa niż 5-krotna GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- 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 klinicznie istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy powyżej GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transporterów (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna,

strypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również nasilone przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Jeśli pacjenci przyjmują produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecana jest niższa maksymalna dawka atorwastatyny. Dodatkowo, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego też należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania atorwastatyny podczas terapii kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

Niektóre wyniki badań wskazują, że statyny, jako grupa leków, powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Jednakże, korzyści ze zmniejszenia ryzyka dla układu naczyniowego po zastosowaniu statyny przeważają nad ryzykiem rozwoju cukrzycy i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statyną. U pacjentów z czynnikami ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować stan kliniczny i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano nietypowe przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza przy długotrwałej terapii statynami (patrz punkt 4.8). Może się to objawiać: dusznością, nieproduktywnym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Stosowanie u dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego 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 P-450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem białek transportowych, np. transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych 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, strypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, etc.). W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i mniejszej dawki

maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i 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 nieznany, i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

Inhibitory białek transportowych

Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu w wątrobie 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 w 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 rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń będzie zatem większe przy jednoczesnym stosowaniu ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się właściwe kliniczne monitorowanie pacjentów przyjmujących ezetymib i atorwastatynę.

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 produkt leczniczy.

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 nieznany. 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 zwiększyło się. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących długotrwałą 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 AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14 do 21 dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	↑ 9,4-krotna	W przypadku gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dzień, 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	W przypadku gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne 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 5-7 dnia, zwiększone do 400 mg BID 8 dnia), w dniach 5-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	W przypadku gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek
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 ^A	Brak specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% ^A	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% ^A	Brak specjalnych zaleceń
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35% ^A	Brak specjalnych zaleceń
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 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 ortohydroksylowego 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).

^A Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny.
 Wzrost przedstawiony jest jako „↑” spadek jako „↓”. OD = raz dziennie; SD = dawka jednorazowa;
 BID = dwa razy dziennie; QID = cztery razy dziennie.

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych równocześnie

Atorwastatyna i	Produkt leczniczy podawany równocześnie		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretindron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 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 „↓” OD = raz dziennie; SD = dawka jednorazowa.

Dzieci

Badania interakcji lekowych zostały przeprowadzone tylko u pacjentów dorosłych. Zakres interakcji u dzieci jest nieznanym. 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 podczas leczenia powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Pharmastatin jest przeciwwskazane w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących atorwastatyny 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. Miażdżycą 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 Pharmastatin nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Pharmastatin 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

lecniczy Pharmastatin nie powinny karmić piersią 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 mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna 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 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyną 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.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych związanych z atorwastatyną.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z następującą zasadą: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hiperglikemia

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle 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: szum w uszach

Bardzo rzadko: utrata słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka

Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie 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, 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, rabdomioliza, problemy dotyczące ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka

Badania diagnostyczne:

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ponad 3-krotnie powyżej GGN) występowało u 0,8% pacjentów leczonych atorwastatyną. Zwiększenie to było zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) (przewyższające 3-krotnie GGN) u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Ponad 10-krotne zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne
- Depresję
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyce: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, 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 kinazy 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 atorwastatyny. 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). 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: Leki modyfikujące stężenie lipidów, 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 lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do 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 wychwyty i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie produktami leczniczymi zmniejszającymi 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%). Powoduje też 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 hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, 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 wewnątrznacyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym 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 (np. konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie cholesterolu LDL uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,04±0,8 mmol/l (78,9±30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,85±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 triglicerydów o 20% (prawastatyna o -6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia cholesterolu HDL o 2,9% (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 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 w obu leczonych grupach 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 lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 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 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 niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu 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, przebyty 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 albo na amlodypinie, albo na atenololu) oraz 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
Zdarzenia 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 uległy 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, lecz nie u kobiet - prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność

całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wielośrodkowym, 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 cholesterolu LDL 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), albo placebo (n=1410) przez okres obserwacyjny, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego (%) ryzyka	Wartość p ryzyka ¹
Duże zdarzenia 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 niezakończony 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 cholesterolu LDL. 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 SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu u 4731 pacjentów, u których wystąpił udar mózgu lub przemijające epizody niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w 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.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci śmiertelnych lub niezakończonych zgonem udarów mózgu o 15% (HR 0,85; 95% CI 0,72-1,00; p = 0,05 i 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03, po korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 9,1% (216/2365) dla atorwastatyny w porównaniu z 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc*, atorwastatyna w dawce 80 mg w porównaniu do placebo zmniejszyła częstość występowania niedokrwienych udarów mózgu (218/2365; 9,2% vs. 274/2366; 11,6%, p=0,01) i zwiększyła częstość występowania krwotocznych udarów mózgu (55/2365; 2,3% vs. 33/2366; 1,4%, p=0,02).

- Ryzyko występowania krwotocznego udaru mózgu było zwiększone u pacjentów z przebyłym udarem tego typu, którzy zostali włączeni do badania (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia niedokrwienego udaru mózgu było podobne dla obu grup (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko krwotocznego udaru mózgu było zwiększone u pacjentów z przebyłym lakunarnym zawałem mózgu, którzy zostali włączeni do badania (20/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z 4/701 w grupie placebo, HR 4,99, 95% CI, 1,71-14,61), natomiast ryzyko wystąpienia niedokrwienego udaru mózgu zmniejszyło się w tej grupie pacjentów (79/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu do 102/701 w grupie placebo, HR 0,76, 95% CI, 0,57-1,02). Jest możliwe, że ryzyko netto wystąpienia udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpił wcześniej lakunarny zawał mózgu i którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

Ogólna śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 15,6% (7/45) dla atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów, u których wystąpił wcześniej krwotoczny udar mózgu. Ogólna śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 10,9% (77/708) dla atorwastatyny w porównaniu do 9,1% (64/701) w grupie placebo w podgrupie pacjentów, u których wystąpił wcześniej lakunarny zawał mózgu.

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 \geq 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 \geq 2 w skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg w postaci tabletki do rozgryzania i zucia 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 ślepej obserwacji kontrolowanej placebo, po której nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesiącujących 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 atorwastatinę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatinę. 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 apolipoproteiny B w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81 - 6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatinę, 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 ramach programu *compassionate use* z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatiną 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 atorwastatiną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniósła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatiną 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 ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę 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 w $\geq 98\%$.

Biotransformacja

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P- 450 3A4 do pochodnych orto-parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te 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. Atorwastatyna nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji 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.

Specjalne 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. Jediną 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 oraz na 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).

Polimorfizm SLCO1B1: w wychwytywaniu przez wątrobę 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 podwyższonego ryzyka rhabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) w porównaniu z osobami nie będącymi nosicielami 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 karcynogennego 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 płodów. 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 (E 170)
Powidon (K-30)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cP (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA-aluminium-PVC/Aluminium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 tabletek.

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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmastatin, 10 mg 16165

Pharmastatin, 20 mg: 16166

Pharmastatin, 40 mg: 16167

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

01.12.2009/16.01.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.11.2012