

## CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Atorvasterol 10 mg, tabletki powlekane;**

**Atorvasterol 20 mg, tabletki powlekane;**

**Atorvasterol 40 mg, tabletki powlekane.**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana Atorvasterol zawiera 10 mg lub 20 lub 40 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Atorvasterol, tabletki powlekane, 10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7 mm.

Atorvasterol tabletki powlekane, 20 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 9 mm.

Atorvasterol tabletki powlekane, 40 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe, 8,2 mm x 17 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Atorwastatyna jest wskazana do stosowania jednocześnie z zalecaną dietą, w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B lub triglicerydów u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią mieszaną (odpowiadającą typowi II a lub typowi II b wg Fredericksona), jeżeli dieta oraz inne środki nefarmakologiczne były niewystarczająco skuteczne.

Atorwastatyna jest również wskazana u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jako leczenie wspomagające z innymi lekami obniżającymi poziom cholesterolu (LDL) lub w przypadkach, gdy inne metody terapeutyczne nie są wystarczająco skuteczne.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Atorvasterol należy zalecić pacjentowi stosowanie standardowej diety ubogocholesterolowej i utrzymywanie jej przez cały okres leczenia. Dawka powinna być ustalona indywidualnie na podstawie wartości wyjściowych stężenia cholesterolu (LDL), celu leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. Modyfikację dawkowania powinno się przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg na dobę. Dawka dobową powinna być przyjmowana w całości, jeden raz dziennie, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

W przypadku pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwiennych, celem leczenia jest uzyskanie stężenia cholesterolu (LDL) <3 mmol/l (lub <115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego <5 mmol/l (lub <190 mg/dl).

#### **Pierwotna hipercholesterolemia i hiperlipidemia mieszana**

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg na dobę leku Atorvasterol. Początek skuteczności obserwuje się zazwyczaj w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku, a maksymalne działanie lecznicze występuje po upływie 4 tygodni.

#### **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

Dawka początkowa wynosi 10 mg leku Atorvasterol na dobę. Dawka powinna być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowana w odstępach co najmniej 4 tygodniowych, aż do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Potem dawkę można zwiększyć do maksymalnej, 80 mg na dobę lub dawki 40 mg atorwastatyny stosowanej jednocześnie z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

#### **Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia**

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 64 pacjentów, z czego 46 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano do 80 mg atorwastatyny. W przypadku tych 46 pacjentów uzyskano obniżenie cholesterolu LDL o 21 %.

Pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymywali atorwastatynę w dawce od 10mg do 80 mg na dobę, jednocześnie z innym leczeniem obniżającym stężenie lipidów we krwi (np. inne leki obniżające stężenie cholesterolu LDL), jeśli leczenie innymi metodami nie przynosiło oczekiwanych efektów.

### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu oraz na jej skuteczność. Z tego względu nie ma potrzeby dostosowania dawki.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Skuteczność atorwastatyny oraz jej tolerancja u pacjentów w wieku powyżej 70 lat przy zalecanym dawkowaniu jest podobna do występującej u innych dorosłych.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku przez dzieci musi zostać zlecone przez lekarza specjalistę.

Doświadczenie dotyczące leczenia dzieci jest ograniczone do małej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężką hiperlipidemią, taką jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 10 mg na dobę. Dawkowanie można zwiększyć do 80 mg w zależności od odpowiedzi i tolerancji leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z uwzględnieniem okresu dojrzewania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

### **4.3. Przeciwwskazania.**

Lek Atorvasterol jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na atorwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego w wywiadzie;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową;
- u pacjentów z miopatią;
- w okresie ciąży lub karmienia piersią;
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Wpływ na czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania kontrolne czynności wątroby oraz regularnie monitorować wyniki tych badań w czasie stosowania preparatu. Pacjenci, u których wystąpiły objawy zaburzenia czynności wątroby powinni być poddani badaniom kontrolnym. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani do czasu normalizacji wyników. W przypadku utrzymującego się ponad 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku Atorvasterol (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Atorvasterol pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

##### Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w bardzo rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może z kolei prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (ponad 10-krotnie powyżej normy), mioglobinemią i mioglobinurią, które z kolei mogą prowadzić do niewydolności nerek.

##### *Przed rozpoczęciem leczenia:*

Przy podawaniu atorwastatyny pacjentom predysponowanym do wystąpienia rabdomiolizy należy zachować szczególną ostrożność. Aktywność kinazy kreatyniny (CK) powinien być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących przypadkach:

- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z niedoczynnością tarczycy
- pacjenci z miopatią uwarunkowaną genetycznie w wywiadzie
- pacjenci z miopatią związaną z przyjmowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie
- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nadużywający alkoholu
- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 70 lat). W tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność oznaczenia aktywności CK, mając na uwadze występowanie czynników predysponujących do rozpadu mięśni szkieletowych.

W powyższych przypadkach należy dokładnie rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem potencjalnych korzyści z leczenia. Zaleca się wnikliwą obserwację stanu klinicznego pacjentów. Nie powinno się rozpoczynać leczenia w przypadku znacznego podwyższenia wartości CK (>5-krotnie w stosunku do wartości uznanych za prawidłowe).

#### *Badanie aktywności kinazy kreatyniny (CK)*

Aktywności kinazy kreatyniny nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz gdy występują inne czynniki mogące wpływać na wyniki badania, ponieważ interpretacja otrzymanych wyników może być utrudniona. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe), należy powtórzyć oznaczenie w ciągu kolejnych 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

#### *W trakcie leczenia*

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie i gorączka.
- Jeżeli wymienione powyżej objawy pojawiają się nagle w trakcie stosowania atorwastatyny, należy niezwłocznie dokonać pomiaru aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej wartości uznanych za prawidłowe) należy odstawić atorwastatynę.
- Jeżeli dolegliwości związane z mięśniami są nasilone i stają się uciążliwe dla pacjenta, należy rozważyć zaprzestanie podawania leku nawet jeśli aktywność CK nie przekracza 5-krotnie wartości uznanych za prawidłowe.
- Jeżeli objawy związane z mięśniami ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć dalsze stosowanie atorwastatyny lub innej statyny, pod warunkiem stosowania zmniejszonych dawek i ścisłej obserwacji stanu pacjenta.
- Jeżeli aktywność CK nagle zwiększy się do poziomu przekraczającego 10-krotnie wartości uznane za prawidłowe lub w przypadku rozpoznania lub podejrzenia wystąpienia rhabdmiolizy (rozpad mięśni szkieletowych), należy niezwłocznie przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rhabdmiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne fibraty oraz inhibitory proteazy wirusa HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, leków przeciwgrzybiczych z grupy azololi lub niacyny. Rzadko prowadziło to do wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych wraz z zaburzeniem czynności nerek spowodowanym mioglobinurią. Z tego powodu konieczne jest rozważenie korzyści jednoczesnego stosowania powyższych leków z lekiem Atorwasterol względem potencjalnych zagrożeń (patrz punkt 4.4).

##### **Inhibitory cytochromu P450 3A4:**

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4. Mogą zatem występować interakcje podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV). Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów z atorwastatyną, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

##### **Erytromycyna, klarytromycyna:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (500 mg cztery razy na dobę) lub klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), znanymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, powodowało zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna powodowała zwiększenie  $C_{max}$  dla atorwastatyny o 56%, a AUC o 80%.

##### **Inhibitory glikoproteiny P:**

Atorwastatyna i jej metabolity są substratami glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać dostępność biologiczną atorwastatyny.

##### **Itrakonazol:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg i itrakonazolu w dawce 200 mg na dobę powodowało trzykrotny wzrost AUC atorwastatyny.

##### **Inhibitory proteazy:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z inhibitorami proteazy, znanymi jako inhibitory cytochromu CYP3A4, wiązało się ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu.

#### **Sok grejpfrutowy:**

Zawiera jeden lub kilka składników, które hamują CYP3A4 i może zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC czynnego metabolitu ortohydroksylowego o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 litra na dobę przez okres 5 dni) zwiększało 2,5-krotnie AUC atorwastatyny i 1,3-krotnie AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów). Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

#### **Induktory cytochromu P450 3A4:**

Wpływ leków wykazujących działanie indukujące cytochrom P450 3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina) na atorwastatynę nie jest znany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, powinny być brane pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

#### **Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych:**

##### **Gemfibrozyl/fibraty:**

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów atorwastatyny z fibratami może zwiększać się ryzyko wystąpienia miopatii. Badania *in vitro* wykazały, że gemfibrozyl hamuje glukuronizację atorwastatyny i dlatego może powodować zwiększone stężenie atorwastatyny w surowicy (patrz punkt 4.4).

##### **Digoksyna:**

W przypadku podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny w tym samym czasie stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym nie zmienia się. Natomiast stosowanie jednocześnie digoksyny i 80 mg atorwastatyny jeden raz na dobę spowodowało zwiększenie stężenia digoksyny o około 20%. Interakcja ta wynika prawdopodobnie z hamowania transportu

przez białko błonowe, glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być uważnie monitorowani.

#### **Doustne środki antykoncepcyjne:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretysteronu i etinyloestradiolu. Należy uwzględnić wzrost stężenia podczas ustalania dawek doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

#### **Kolestypol:**

U pacjentów otrzymujących atorwastatynę jednocześnie z kolestypolem występuje zmniejszenie (o około 25%) stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu. Jednakże działanie hipolipemizujące było większe, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były jednocześnie, niż kiedy stosowano każdy lek osobno.

#### **Leki zobojętniające kwas żołądkowy:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, zmniejszało stężenie atorwastatyny w osoczu o około 35%, przy czym nie miało to wpływu na obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu.

#### **Warfaryna:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i warfaryny spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków, jednak stan ten się wracał do normy w ciągu 15 dni. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę jeżeli do ich leczenia zostaje włączona atorwastatyna.

#### **Fenazon:**

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki wpływ lub nie wykazywało wpływu na klirens fenazonu.

#### **Cymetydyna:**

Przeprowadzone badanie interakcji między cymetydyną i atorwastatyną nie wykazały żadnych oddziaływań pomiędzy tymi lekami.

#### **Amlodypina:**

Właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie zmieniły się podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

#### **Inne produkty lecznicze:**

W badaniach, w których atorwastatyna była stosowana jednocześnie z lekami hipotensyjnymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie wzajemnych interakcji.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Podawanie leku Atorvasterol jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia atorwastatyną. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodkowy i płodowy. Rozwój potomstwa szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa tych matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała/dobę. U szczurów, stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Nie wiadomo czy atorwastatyna przenika do mleka kobiecego.

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

Brak badań dotyczących wpływu stosowania leku Atorvasterol na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha, które zwykle ustępują w trakcie leczenia.

Z badań klinicznych ze względu na działania niepożądane mogące mieć związek z atorwastatyną zostało wykluczonych mniej niż 2% pacjentów.

Poniższa lista działań niepożądanych została stworzona w oparciu o dane z badań klinicznych i raporty zgłaszane po wprowadzeniu atorwastatyny do sprzedaży.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

#### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

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

Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

Niezbyt często: trombocytopenia.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

Często: reakcje uczuleniowe.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

#### **Zaburzenia endokrynologiczne:**

Niezbyt często: łysienie, hiperglikemia lub hipoglikemia, zapalenie trzustki.

#### **Zaburzenia psychiczne:**

Często: bezsenność.

Niezbyt często: amnezja.

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, nadwrażliwość na dotyk.

Nieczęsto: neuropatia obwodowa.

#### **Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych:**

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa.

#### **Zaburzenia ucha i błędnika:**

Niezbyt często: szum w uszach.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Często: wysypka skórna, świąd.

Niezbyt często: pokrzywka.

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

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

Często: bóle mięśniowe, bóle stawów.

Niezbyt często: miopatia.

Rzadko: zapalenia mięśni, rabdomioliza.

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Niezbyt często: impotencja.

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

Często: osłabienie, ból w klatce piersiowej, ból pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt często: zmęczenie, zwiększenie masy ciała.

**Badania diagnostyczne:**

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

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej (CK) (przewyższające 3-krotnie górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są zbliżone 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

## 4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania leku Atorwasterol. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK w surowicy. Substancja czynna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu hemodializa nie ma znaczenia w przyspieszaniu wydalania atorwastatyny z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA;  
kod ATC: C 10 AA 05

Atorwastatyna jest selektywnym, konkurencyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Trójglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny VLDL (lipoproteidy o bardzo małej gęstości) i transportowane w osoczu w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) powstające z VLDL ulegają katabolizmowi głównie dzięki receptorom LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein we krwi przez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zwiększa także liczbę receptorów wątrobowych LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co prowadzi do przyspieszenia wchłaniania i katabolizmu LDL.

Atorwastatyna zmniejsza tworzenie się LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna wywołuje znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności receptora LDL oraz korzystnie zmienia jakość krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu-LDL u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie reagowali z reguły na leki zmniejszające stężenie lipidów.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30%-46%), cholesterolu-LDL (o 41%-61%), apolipoproteiny B (o 34%-50%) i triglicerydów (o 14%-33%) z jednoczesnym wzrostem w różnym zakresie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te uzyskano u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, hiperlipidemią mieszaną, włączając pacjentów z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL i apolipoproteiny B powoduje zmniejszenie liczby epizodów sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Trwają obecnie badania mające potwierdzić wpływ atorwastatyny na redukcję chorobowości i śmiertelności.

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym (MIRACL) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna n=1538, placebo n=1538) z ostrym epizodem wieńcowym, włączając dusznicę. Leczenie było rozpoczynane w przeciągu 24-96 godzin po przyjęciu do szpitala. U tych pacjentów obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu ostrego epizodu wieńcowego o 26% (p=0,018).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Po podaniu doustnym atorwastatyna wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a układowa dostępność aktywności hamującej reduktazy HMG-CoA wynosi 30%. Mała ogólna dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia 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 ponad 98%.

**Metabolizm:** Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Te związki są następnie metabolizowane na drodze glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez

metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego na reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

**Eliminacja:** Po przejściu wątrobowych i pozawątrobowych przemian metabolicznych, atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał recyrkulacji wątrobowo-jelitowej. Średni okres półtrwania fazy eliminacji atorwastatyny w osoczu człowieka 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, jednak wpływ na lipidy krwi jest porównywalny w obu grupach.

*Dzieci:* Dane farmakologiczne dotyczące dzieci nie są dostępne.

*Płeć:* Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów są różne u kobiet i u mężczyzn (u kobiet  $C_{max}$  jest około 20% wyższe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie mają żadnego znaczenia klinicznego, a różnice w działaniu na lipidy krwi u kobiet i mężczyzn jest nieistotne.

*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 (Childs-Pugh B).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego. Największa badana dawka była 63-krotnie większa niż najwyższa zalecana dawka u ludzi (80 mg na dobę) w przeliczeniu na kilogram masy ciała i 8 - 16 razy większa w oparciu o wartości AUC<sub>(0-24)</sub>, określonych jako całkowita aktywność hamująca. W dwuletnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątroby u samców i pierwotnego raka wątroby u samic wzrastała

podczas stosowania dawek maksymalnych, 250 razy większych w przeliczeniu na kilogram masy ciała i 6 - 11 razy większych w oparciu o wartości AUC<sub>(0-24)</sub> niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

W czterech badaniach *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych.

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg mc/dobę oraz nie miała działania teratogenne.

## **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 (E171), makrogol 6000.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (aluminium/aluminium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 szt. dla wszystkich dawek.

Butelki plastikowe (HPDE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 (10 x 20) szt. dla wszystkich dawek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

Atorvasterol, tabletki powlekane 10 mg: 14155

Atorvasterol, tabletki powlekane 20 mg: 14156

Atorvasterol, tabletki powlekane 40 mg: 14157

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

25.10.2007

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z:  
Decyzjami MZ nr ZD/2300/08, ZD/2299/08, ZD 2298/08 z dn. 23.04.2008 r.  
Decyzjami MZ nr ZM/0686/08, ZM/0687/08, ZM/0688/08 z dn. 31.10.2008 r.