

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO
CORATOR tabletki powlekane 10 mg**

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Corator, 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej atorwastatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, okrągłe, o gładkiej powierzchni tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Corator jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub gdy jest ona niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego takiego zdarzenia (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże. Jednocześnie należy podjąć działania mające na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Corator, a także podczas terapii pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać, co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

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

Na podstawie artykułu „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” opublikowanego w *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu Corator 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 Corator 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

Z 64 pacjentów, u których lek stosowano ze względu na stan zdrowia, u 46 potwierdzono diagnozę, badając receptory LDL. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C u tych pacjentów wyniosło około 21%. Atorwastatyna była stosowana w dawkach do 80 mg/dobę.

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na skuteczność produktu Corator; zatem nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Osoby w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci

Stosowanie u dzieci powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów. Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest ograniczone do niewielkiej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej populacji pacjentów to 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawka może być

zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

4.3 Przeciwwskazania

Corator 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 osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- z miopatią
- w ciąży
- podczas karmienia piersią
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również co pewien czas 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 Corator (patrz punkt 4.8).

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

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>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 rhabdomyolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK), gdy występują:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub dziedziczne choroby 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 (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań należy rozpatrzyć w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do rhabdomyolizy.

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

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz gdy występują inne przyczyny zwiększające jej aktywność, ponieważ wówczas bardzo trudno właściwie interpretować wyniki. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (>5 razy GGN), po 5-7 dniach należy ponownie dokonać pomiaru w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia

- Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie 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. Gdy 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, należy rozważyć przerwanie terapii, nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN.
- 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 rabdomioliza, albo podejrzewa się jej wystąpienie.

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

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niebezpieczeństwo miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się, gdy jednocześnie stosuje się cyklosporyny, pochodne kwasu fibrynowego, antybiotyki makrolidowe z erytromycyną włącznie, azolowe leki przeciwgrzybicze lub niacynę. W sporadycznych przypadkach dochodzi wtedy do rabdomiolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobinurii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści z jednoczesnego stosowania produktu Corator i któregoś z wymienionych leków (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P-450 3A4

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4. Mogą zatem wystąpić interakcje podczas jednoczesnego stosowania produktu Corator i inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV). Jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi produktami. (patrz także punkt 4.4).

Inhibitory glikoproteiny P

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

Erytromycyna, klarytromycyna

Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) lub klarytromycyną (dwa razy na dobę po 500 mg), znanymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, związane było ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna zwiększała C_{max} i AUC atorwastatyny o, odpowiednio, 56% i 80%.

Itrakonazol

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

Inhibitory proteazy

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, które są inhibitorami cytochromu P-450 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

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

Induktory cytochromu P-450 3A4

Wpływ induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. rifampicyny czy fenytoiny) na atorwastatynę jest nieznany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicyznych klasy III, takich jak amiodaron.

Inna terapia towarzysząca

Gemfibrozyl/pochodne kwasy fibrynowego

Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Z badań *in vitro* wynika, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Prawdopodobnie prowadzi to do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Kolestypol

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

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Jednoczesne podawanie atorwastatyny z doustną zawiesiną leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i aluminium, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jej

aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%; co jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego przez pierwsze dni przyjmowania obu leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Mimo to należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę, gdy włączamy atorwastatynę do leczenia.

Fenazon

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna

Przeprowadzone badanie interakcji cymetydyny i atorwastatyny nie wykazało jakichkolwiek interakcji między tymi lekami.

Amlodypina

Farmakokinetyka atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie zmieniła się w wyniku jednoczesnego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg..

Inne

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

4.6 Ciąża i laktacja

Podawanie produktu Corator w czasie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg m.c. na dobę (ogólna ekspozycja).

U szczurów, stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego, do których należą: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, bóle brzucha. Objawy te zwykle ustępują w trakcie terapii.

Z powodu działań niepożądanych przypisywanych atorwastatynie z badań klinicznych wyłączono mniej niż 2% pacjentów.

Przedstawiony poniżej profil działań niepożądanych atorwastatyny opracowano na podstawie danych z badań klinicznych i z licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt częste: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadkie: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zaburzenia psychiczne

Częste: bezsenność.
Niezbyt częste: niepamięć.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.
Niezbyt częste: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka, świąd.
Niezbyt częste: pokrzywka.
Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt częste: szумы uszne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częste: bóle mięśni, bóle stawów.
Niezbyt częste: miopatia.
Rzadkie: zapalenie mięśni, rabdomioliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Niezbyt częste: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Badania

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (>3 razy 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 (>10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

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: 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 wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz liczbę 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 LDL-C 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%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C 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 nieinsulinozależną.

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania dotyczące śmiertelności i chorobowości u pacjentów przyjmujących atorwastatynę jeszcze się nie zakończyły.

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, 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 nieznamienne 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.

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/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

zakończoną udaną resuscytacją lub dławicą piersiową 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 (Działania niepożądane).

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 jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo 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
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 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 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), 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 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 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 lata.

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).

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 zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto- i 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. 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, a działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.
- Dzieci: nie ma danych farmakokinetycznych.
- Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.
- Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.
- Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg m.c. oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości $AUC_{(0-24)}$ określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej.

W 2-letnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była zwiększona podczas stosowania dawek

maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe w przeliczeniu na AUC₍₀₋₂₄₎. W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji 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 masy ciała na dobę oraz nie miała działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Betadeks
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki

Talk
Alkohol poliwinylowy hydrolizowany
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister z folii Al/Al zawierający 15 tabletek powlekanych lub pojemnik z polietylenu zawierający 30 tabletek powlekanych.
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko zawierające 2 blistry lub pojemnik z polietylenu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14 A
05-170 Zakroczym

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

11509

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

29.04.2004

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

21.11.2008