

## CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Torvalipin, 10 mg, tabletki powlekane**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana Torvalipin zawiera 10 mg *Atorvastatinum* (atorwastatyny w postaci soli wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Hipercholesterolemia*

Produkt leczniczy Torvalipin jest wskazany 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.

##### *Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym*

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u 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**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Torvalipin 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 na dobę, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

W przypadku pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwiniowych, 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 Torvalipin. 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 Torvalipin 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 10 mg 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 przyniosło 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.

### **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym**

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

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Produkt leczniczy Torvalipin powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Produkt leczniczy Torvalipin jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

### **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 Torvalipin 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 (patrz punkt 4.6);
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

### 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 Torvalipin (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Torvalipin u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

#### Uprzednio przebyty udar mózgu

Analiza post-hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy niedawno przebyli udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienności (TIA), wykazała większą częstość występowania udaru krwotocznego u pacjentów leczonych 80 mg atorwastatyny w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko obserwowano zwłaszcza u pacjentów z udarem krwotocznym lub udarem lakunarnym w wywiadzie na początku badań. Stosunek korzyści do ryzyka dla atorwastatyny w dawce 80 mg nie został ustalony u pacjentów z udarem krwotocznym lub udarem lakunarnym w wywiadzie. Potencjalne ryzyko krwotocznego udaru mózgu, należy dokładnie rozważyć przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

## 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 może 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 kreatynowej (CK) powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących przypadkach:

- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z niedoczynnością tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- 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 aktywności CK (>5-krotnie w stosunku do wartości uznanych za prawidłowe).

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

Aktywności kinazy kreatynowej 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 - 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 pojawią 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 dotyczące mięśni 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 rhabdomyolizy (rozpad mięśni szkieletowych), należy niezwłocznie przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy 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. Ryzyko miopatii może się także zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Jeśli to możliwe należy rozważyć inne leczenie (które nie powoduje interakcji). Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko z leczenia, jeśli jednoczesne leczenie tymi substancjami i atorwastatyną jest konieczne. Mniejsza dawka początkowa atorwastatyny jest zalecana u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania produktów, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, klarytromycyny lub itrakonazolu, zaleca się mniejszą maksymalną dawkę atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

### *Śródmiąższowa choroba płuc*

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w leczeniu długotrwałym, obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie,

utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

#### **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 azoli, inhibitorów proteazy HIV lub niacyny i bardzo rzadko prowadziło to do wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych wraz z zaburzeniem czynności nerek spowodowanym mioglobinurią. Podczas jednoczesnego stosowania tych substancji i atorwastatyny należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z leczenia. Niższa dawka początkowa atorwastatyny jest zalecana u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania produktów, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Podczas podawania cyklosporyny, klarytromycyny lub itrakonazolu, zaleca się stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny a pacjentów należy odpowiednio monitorować klinicznie (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).

**Inhibitory białka transportowego:** Atorwastatyna i jej metabolity są substratami białek transportowych OATP1B1. Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg i cyklosporyny w dawce 5,2 mg/kg mc. na dobę spowodowało 7,7 krotne zwiększenie w ekspozycji na atorwastatynę. Jeśli jednoczesne stosowanie atorwastatyny i cyklosporyny jest konieczne, dawka atorwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg.

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

Erytromycyna i klarytromycyna są znanymi inhibitorami cytochromu P450 3A4. Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) powodowało 33% wzrost ekspozycji na atorwastatynę. Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 10 mg i klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) powodowało 3,4-krotny wzrost ekspozycji na atorwastatynę. Jeśli jednoczesne podawanie atorwastatyny i klarytromycyny jest konieczne zaleca się mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Przy dawkach większych niż 40 mg zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

#### **Itrakonazol:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce od 20 mg do 40 mg i itrakonazolu w dawce 200 mg na dobę powodowało 1,5–2,3-krotny wzrost ekspozycji na atorwastatynę.

Jeśli jednoczesne stosowanie itrakonazolu i atorwastatyny jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Przy dawkach większych niż 40 mg zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

#### **Inhibitory proteazy:**

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

#### **Chlorowodorek diltiazemu:**

Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 40 mg i diltiazemu w dawce 240 mg spowodowało 51% wzrost w ekspozycji na atorwastatynę. U tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia i po dostosowaniu dawkowania, zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne.

#### **Ezetymib:**

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii. Ryzyko miopatii może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny.

#### **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 ortohydroksylogowego 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:**

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do zmiennej redukcji stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 i hamowanie wychwytu hepatocytów przez białko transportowe OATP1B1) zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ryfampicyny, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny jest związane ze znacznym obniżeniem stężeń atorwastatyny w osoczu.

#### **Werapamil i amiodaron:**

Nie były prowadzone badania interakcji atorwastatyny i werapamilu. Zarówno werapamil i amiodaron znane są z hamowania aktywności CYP3A4 i podawane jednocześnie z atorwastatyną mogą powodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę.

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

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

Podawanie fibratów w monoterapii związane jest z występowaniem miopatii. Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Jednoczesne podawanie gemfibrozylu w dawce 600 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie o 24% ekspozycji na atorwastatynę.

##### **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 etynyloestradiolu w osoczu. Należy uwzględnić wzrost stężenia podczas ustalania dawek doustnych środków 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 i jego aktywnych metabolitów 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 wskaźnik ten 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 atorwastatyny i fenazonu miało niewielki wpływ lub nie wykazywało wpływu na klirens fenazonu.

**Cymetydyna:**

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

**Amlodypina:**

Badanie interakcji u zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg powodowało zwiększenie o 18% ekspozycji na atorwastatynę.

**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 Torvalipin jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia atorwastatyną. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

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 (kliniczna ekspozycja ogólnoustrojowa). U szczurów stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Nie wiadomo czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka kobiecego (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, 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 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, obniżona wrażliwość na dotyk.

Niezbyt często: neuropatia obwodowa.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

**Zaburzenia oka:**

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

Niezbyt często: szum w uszach

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

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

Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

**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: zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, skurcz mięśni

Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna.

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Niezbyt często: impotencja

Bardzo rzadko: ginekomastia.

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

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

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. Istotne 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 kreatynowej (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).

Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania leku Torvalipin. 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 w osoczu i lipoprotein w surowicy 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 całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### Miażdżycyca

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 3,98 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) do wartości wynoszącej średnio 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) do wartości wynoszącej średnio 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) ( $p < 0,0001$ ). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o -18,4%,  $p < 0,0001$ ), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o -6,8%,  $p < 0,0009$ ) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%,  $p < 0,0001$ ). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartość  $p$  nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% ( $p < 0,0001$ ).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki. Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

Wpływ intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów przy pomocy atorwastatyny na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została poddana ocenie w tym badaniu. Dlatego też znaczenie kliniczne uzyskanych wyników z uwzględnieniem profilaktyki pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest znane.

### Ostry zespół wieńcowy

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna:  $n=1538$ ; placebo:  $n=1548$ ) z ostrym zespołem wieńcowym, w tym 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 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% ( $p=0,018$ ) częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z

cechami niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie było znaczących różnic między grupą otrzymującą atorwastatynę i grupą otrzymującą placebo (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 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzyce, 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) 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	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Choroba wieńcowa zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i rewaskularyzacji	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008

ogółem				
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 roku.

Całkowita śmiertelność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (185 vs. 212 epizodów,  $p=0,17$  i 74 vs. 82 epizodów,  $p=0,51$ ). Analiza podgrup w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) wykazała korzystny skutek podawania atorwastatyny u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie z powodu małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa była liczbowo wyższa w grupie kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienne.

Zaobserwowano statystycznie znamiennej interakcję, związaną z podstawową terapią przeciwnadciśnieniową. Główny punkt końcowy (choroba wieńcowa serca zakończona zgonem lub zawał serca nie zakończony zgonem) uległ istotnej redukcji dzięki atorwastatynie u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69)  $p=0,00008$ ), a nie u tych leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

Skuteczność atorwastatyny przy epizodach choroby sercowo-naczyniowej zakończonych i nie zakończonych zgonem oceniono także w randomizowanym, podwójnie ślepych, badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) z użyciem placebo u pacjentów z cukrzycą typu II i frakcją LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) oraz poziomem trójglicerydów  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich badanych wystąpił przynajmniej 1 z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienie, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci byli leczeni atorwastatyną w dawce 10 mg na dobę ( $n=1428$ ) lub placebo ( $n=1410$ ) przez średni okres obserwacji 3,9 roku.

Zmniejszenie bezwzględnego i względnego ryzyka pod wpływem atorwastatyny było następujące:

Zdarzenia	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010

sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)				
Zawał mięśnia sercowego (zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony lub niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

CABG – pomostowanie aortalno- wieńcowe;

PTCA – przeszłona angioplastyka wieńcowa

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

#### *Ponowny udar mózgu*

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels), oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru mózgu u 4731 pacjentów, bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienny (TIA) wystąpił w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 60% pacjentów byli to mężczyźni, w wieku 21-92 lata (średnia 63 lata) ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 3,4 mmol / l (133 mg/dl) na początku leczenia. Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 1,9 mmol/l (73 mg/dl) w grupie atorwastatyny i 3,3 mmol/l (129 mg/dl) w grupie placebo. Mediana obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Dla atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z placebo obserwowano zmniejszenie o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  lub 0,84, 95% CI, 0,71-0,99;  $p = 0,03$  po dostosowaniu do czynników wyjściowych) ryzyka uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem lub niezakończony zgonem). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie post-hoc atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu w porównaniu z placebo (218 / 2365, 9,2% w porównaniu 274/2366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) oraz zwiększała częstość udaru krwotocznego (55/2365, 2,3% w porównaniu do 33/2366, 1,4%,  $p = 0,02$ ).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów którzy przystąpili do badania z udarem krwotocznym w wywiadzie (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57) oraz ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 1,64; 95% CI, 0,27- 9,82).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystąpili do badania z lakunarnym zawałem serca w wywiadzie (20/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61) ale zmniejszyło się ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu (79/708 dla atorwastatyny w porównaniu 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI; 0,57-1,02). Jest możliwe, że całkowite ryzyko udaru mózgu jest większe u pacjentów z przebyłym zawałem lakunarnym, przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w grupie placebo.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn w podgrupie chorych z przebyłym zawałem lakunarnym wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 9,1% (64/701) w grupie placebo.

## 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) szybkemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

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

**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 atorwastatyny w fazie eliminacji 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 farmakokinetyczne 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 są 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 ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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.

Pojemniki 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

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

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

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

12938

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

13.06.2007

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

09.11.2010