

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivostatyna, 10 mg, tabletki powlekane
Ivostatyna, 20 mg, tabletki powlekane
Ivostatyna, 40 mg, tabletki powlekane
Ivostatyna, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).
Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Ivostatyna tabletki powlekane są białe lub prawie białe, eliptyczne, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Ivostatyna jest stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu (total-C), cholesterolu-LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych niefarmakologicznych metod leczenia.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ivistatyna, pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia Ivistatyną.

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

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

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg leku Ivistatyna 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 leku Ivistatyna wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ivistatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Ivistatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z aktywną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia:

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

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

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6-10 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Stosowanie atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie jest wskazane.

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

Sposób podawania

Lek Ivistatyna przeznaczony jest do podawania doustnego. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Ivistatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną punkcie 6.1.
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN)
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania leku, należy wykonywać 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 atorwastatyny (patrz punkt 4.8).

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

Profilaktyka udaru mózgu przez znaczne obniżenie stężenia cholesterolu (SPARCL)

W analizie *post-hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej (ang. *coronary heart disease* CHD) z niedawno przeżytym udarem mózgu lub u których wystąpiło przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) odnotowano większą częstość występowania udaru krwotocznego u pacjentów u których dawką początkową było 80 mg atorwastatyny, w porównaniu do placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów z udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym w wywiadzie przed rozpoczęciem badań. U pacjentów z udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym przed rozpoczęciem badań, bilans ryzyka do korzyści przyjmowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest znany, a potencjalne ryzyko udaru krwotocznego, należy dokładnie rozważyć przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

Immuno zależna miopatia martwicza

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immuno zależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy

kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej CK (>10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Przed leczeniem

Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy zbadać aktywność CK w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak działania niepożądane (patrz punkt 4.5) i specjalne grupy pacjentów, w tym subpopulacje genetyczne (patrz punkt 5.2)

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych.

Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (>5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia

- Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (>5 razy GGN), lek należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Równoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory enzymu CYP3A4 lub białka transportowe (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itp.). Ryzyko miopatii może również wzrosnąć przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny, ezetymibu, telaprewiru lub połączenia: tyranawir/rytonawir.

O ile to możliwe, należy zamiast tych leków stosować alternatywne terapie niewywołujące interakcji z tymi produktami leczniczymi.

W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie tych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia. Niższa dawka początkowa atorwastatyny jest zalecana u pacjentów otrzymujących inne leki, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny. W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie powyższych leków z atorwastatyną jest konieczne należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści wynikających z równoczesnego leczenia. U pacjentów otrzymujących inne leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać produktu Ivistatyna jednocześnie z preparatami do stosowania wewnętrznego zawierającymi kwas fusydowy i w ciągu 7 dni po zaprzestaniu stosowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, nie należy jednocześnie stosować statyn. Istnieją doniesienia, że u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny występowały przypadki rabdomiolizy (w tym również przypadki śmiertelne) (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienie mięśni, bóle i tkiwość mięśni.

Leczenie statynami może być ponownie wprowadzone 7 dni po ostatniej dawce kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, w których potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład, w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne zastosowanie produktu Ivistatyna i kwasu fusydowego powinno być starannie rozważone na podstawie analizy każdego indywidualnego przypadku i powinno przebiegać pod ścisłym nadzorem lekarza.

Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach, głównie podczas długotrwałego leczenia, opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu niektórych statyn (patrz punkt 4.8). Objawami towarzyszącymi mogą być duszność, kaszel bez odkrztuszania i pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta występuje śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statyną.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równocześnie podawanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem dla białek transportowych, np. transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne podawanie leków, które są inhibitorami CYP3A4 lub białkami transportowymi może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia miopatii. Ryzyko to może również wzrastać przy równoczesnym stosowaniu atorwastatyny i innych leków, które mogą wywołać miopatię, takich jak fibraty i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i informacje poniżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itd.). W przypadkach, gdy równoczesne podawanie tych leków z atorwastatyną jest nieuniknione, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej i początkowej atorwastatyny, i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz Tabela 1).

Inhibitory CYP3A4 o średniej sile działania (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększyć stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Niebezpieczeństwo wystąpienia miopatii zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji atorwastatyny z amiodaronem i werapamilem. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, w związku z czym ich jednoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu atorwastatyny na organizm. Z tego względu, przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów CYP3A4 o średniej sile działania, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta. Odpowiednia obserwacja kliniczna jest zalecana po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenia atorwastatyny w hepatocytach, nie jest jednak znany. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania, pacjenci powinni być poddani dokładnej kontroli pod kątem skuteczności leczenia.

Inhibitory białek transportowych

Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą zwiększyć całkowity wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Nie wiadomo jaki wpływ ma zahamowanie transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki i prowadzenie obserwacji klinicznej pacjenta pod kątem skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być czasem związane z wystąpieniem problemów dotyczących mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może być większe podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy zastosować najniższą dawkę atorwastatyny niezbędną do osiągnięcia celu leczenia i zaleca się odpowiednią obserwację pacjentów (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z poważnymi uszkodzeniami mięśni, w tym rabdomiolizą. W związku z tym, jednoczesne stosowanie ezetymibu i atorwastatyny może powodować wzrost takiego ryzyka. Konieczne jest odpowiednie monitorowanie kliniczne tych pacjentów.

Kolestypol

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

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może się zwiększać podczas jednoczesnego stosowania statyn z preparatami do stosowania wewnętrznego zawierającymi kwas fusydowy. Jednoczesne stosowanie obu leków może spowodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Mechanizm tej interakcji (czy jest to interakcja farmakodynamiczna czy farmakokinetyczna lub obie) nie został ustalony.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu rabdomiolizy (w tym również przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących oba leki jednocześnie.

Jeśli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały czas leczenia kwasem fusydowym; **patrz również punkt 4.4.**

Kolchicyna

Chociaż badania interakcji pomiędzy atorwastatyną a kolchicyną nie zostały przeprowadzone, jednak podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kolchicyny obserwowano przypadki miopatii. Jeśli jednak atorwastatyna i kolchicyna zostaną przepisane jednocześnie, należy zachować szczególną ostrożność.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane leki

Digoksyna

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

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów przewlekle leczonych warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę spowodowało niewielkie skrócenie

czasu protrombinowego (o ok. 1,7 sekundy) podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki klinicznie znamiennej interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi. Niemniej jednak, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem stosowania atorwastatyny, jak i odpowiednio często w początkowym okresie jej podawania, aby upewnić się, że nie występują istotne zmiany w jego wartości. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go oceniać z częstością, jaka jest zalecana w okresie stosowania pochodnych kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki atorwastatyny lub jej odstawienia. Atorwastatyna nie wywoływała krwawienia lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

Dzieci i młodzież

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

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania innych leków na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny.

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu i dawka	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC*	Zalecenia kliniczne **
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14 - 21)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20	↑ 9,4-krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zalecana jest kliniczna obserwacja pacjentów.
Telaprewir 750 mg, co 8 godz., 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9 –krotnie	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, dawka stabilna	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotnie	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9-krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy stosowaniu dawek atorwastatyny powyżej 20 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4-krotnie	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dnia 5-7, zwiększenie do 400 mg BID w dniu 8), dni 4-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotnie	Jeśli jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy stosowaniu dawek atorwastatyny powyżej 40 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3-krotnie	

Produkt leczniczy podawany w skorzarzeniu i dawka	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC*	Zalecenia kliniczne **
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-krotnie	pacjentów.
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotnie	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotnie	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotnie***	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD ****	40 mg, SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i atorwastatyny nie jest wskazane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie wielkości dawki diltiazemu, zalecana jest odpowiednia obserwacja kliniczna pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33%***	Zalecane jest stosowanie mniejszej dawki maksymalnej i kliniczna obserwacja pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	↓ mniej niż 1%***	Brak szczególnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca zawierająca wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35%***	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (podawana jednocześnie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli leczenie skorzarzone jest konieczne, zalecane jest jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny, pod obserwacją kliniczną.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki rozdzielone)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Mniejsza dawka początkowa i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Mniejsza dawka początkowa i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów.

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu i dawka	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC*	Zalecenia kliniczne **
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3 –krotnie	zastosowanie na początku najniższej zalecanej dawki i dokładna obserwacja pacjenta. Dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę przy jednoczesnym stosowaniu boceprewiru.

* Dane przedstawione w postaci x-krotności zmiany reprezentują prosty stosunek pomiędzy leczeniem skojarzonym i atorwastatyną w monoterapii (tj. 1-krotność = brak zmian). Dane wyrażone w postaci % zmiany reprezentują % różnicę względem atorwastatyny podawanej w monoterapii (tj. 0% = brak zmiany).

** Patrz punkty 4.4 i 4.5 – znamienność kliniczna.

*** Całkowite równoważne działanie atorwastatyny

**** Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez CYP3A4. Wypicie jednej szklanki (240 ml) soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie wartości AUC aktywnego ortohydroksylogowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny 2,5-krotnie i AUC substancji czynnej (atorwastatyny i jej metabolitów).

Zwiększenie oznaczone symbolem „↑”, zmniejszenie- symbolem „↓”

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę;

QID = cztery razy na dobę

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę innych leków stosowanych jednocześnie.

Atorwastatyna i schemat leczenia	Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu		
	Produkt leczniczy /Dawka (mg)	Zmiana w AUC*	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni pozostawać pod odpowiednią obserwacją.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	** Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/ritonawir 200 mg BID, 7 dni	Bez zmiany	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	↓27%	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	Bez zmiany	Brak szczególnych zaleceń.

* Dane wyrażone w postaci % zmiany reprezentują % różnicę względem atorwastatyny podawanej w monoterapii (tj. 0% = brak zmiany)

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

Zwiększenie oznaczone jest symbolem „↑”, zmniejszenie -symbolem „↓”

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie leku Ivistatyna w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie zostały przeprowadzone badania kliniczne dotyczące atorwastatyny u kobiet w ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych w wyniku wewnątrzmacicznej ekspozycji na działanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie w okresie ciąży lekiem Ivistatyna może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii.

Z tego względu, atorwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie lekiem Ivistatyna należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka matki. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, kobiety przyjmujące atorwastatynę nie powinny karmić piersią swoich dzieci (patrz punkt 4.3). Stosowanie leku Ivistatyna u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie danych o bezpieczeństwie

W bazie kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 Lipitor vs. 7311 placebo), w grupie leczonej atorwastatyną z powodu działań niepożądanych 5,2% pacjentów przerwało leczenie. w porównaniu do 4,0% w grupie placebo.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych dla Ivistatyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$); częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	bardzo rzadkie ($\leq 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Układy narządów					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie jamy nosowo-gardłowej				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia,	hipoglikemia, przyrost masy ciała, jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja	neuropatia obwodowa, niepamięć		
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne		utrata słuchu	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka	wymioty, bóle nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zapalenie wątroby	cholestaza	niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy), zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	ból szyi, zmęczenie mięśni	miopatia, zapalenie mięśni, rabdomyoliza, choroby ścięgien, czasami skomplikowane zerwaniem ścięgna		immuno zależna miopatia martwiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka			

Badania	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	obecność białych krwinek w moczu			
---------	---	----------------------------------	--	--	--

Badania diagnostyczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie łagodnie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne 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 innych 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).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: ból brzucha

Badania diagnostyczne

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

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

Działania niepożądane charakterystyczne dla niektórych statyn:

- zaburzenia seksualne,
- depresja,
- wyjątkowo przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia od $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², wzrost stężenia triglicerydów, nadciśnienie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania leku Ivistatyna. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA (kod ATC: C10A A05).

Mechanizm działania

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 o 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 wychwytywanie i katabolizm LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 insulinozależną.

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do udziału w wielośrodkowym, 8-tygodniowym, otwartym badaniu z zastosowaniem niezarejestrowanego leku (tzw. badanie compassionate-use) z opcjonalnym rozszerzeniem fazy badania, włączono 335 pacjentów, spośród których u 89 zdiagnozowano homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. W grupie 89 pacjentów, średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wynosiło około 20%. W badaniu atorwastatyna podawana była w dawkach do 80 mg na dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg i standardowego leczenia hipolipemizującego prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniono za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano w trakcie pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy skuteczność atorwastatyny porównano do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

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

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

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe. Z tego względu, znamienność kliniczna wyników badań obrazowych w prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest znana.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL, poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3 086 pacjentów (atorwastatyna n=1 538; placebo n=1 548) 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 zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co

wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% (p=0,048). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40 - 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C > 6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano na wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) 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:

<i>Zdarzenie</i>	<i>Redukcja względnego ryzyka (%)</i>	<i>Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)</i>	<i>Redukcja bezwzględnego ryzyka¹ (%)</i>	<i>Wartość p</i>
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 lat.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej redukcji (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 zdarzenia sercowo- naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego (AMI), niemy zawał mięśnia sercowego (MI), zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 v. 127	3,2%	0,0010
MI (zakończony lub niezakończony zgonem AMI, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹ W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

AMI = ostry zawał mięśnia sercowego; CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, CHD = choroba niedokrwienna serca; MI = zawał mięśnia sercowego 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).

Nawracający udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru mózgu oceniano u 4731 pacjentów po przebytych udarze mózgu lub przejściowych atakach niedokrwiennych (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z brakiem w wywiadzie choroby niedokrwiennej serca (CHD). Wśród pacjentów było 60% mężczyzn, w wieku 21-92 lat (średnia wieku 63 lata) ze średnim wyjściowym stężeniem LDL wynoszącym 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/L) w czasie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/L) w czasie leczenia w grupie placebo. Średni okres obserwacji wyniósł 4,9 lat.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszyła ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego, czyli zgonu lub udaru mózgu niezakończonego zgonem 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) w porównaniu z placebo. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła odpowiednio 9,1% (216/2365) dla atorwastatyny w porównaniu z 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

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

- Ryzyko udaru krwotocznego jest większe u pacjentów z udarem lakunarnym w wywiadzie (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57) i ryzyko udaru niedokrwienego mózgu było podobne dla wszystkich grup (3/45 dla atorwastatyny w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego jest większe u pacjentów z zawałem lakunarnym w wywiadzie (20/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 4/701 w grupie placebo, HR 4,99, 95% CI, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwienego mózgu było mniejsze u tych pacjentów (79/708 dla atorwastatyny w porównaniu do placebo 102/701, HR 0,76, 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że ryzyko udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów z przebyłym zawałem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

Śmiertelność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) dla atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym. Śmiertelność wynosiła 10,9% (77/708) dla atorwastatyny w porównaniu z 9,1% (64/701) w grupie placebo w podgrupie chorych z przebyłym zawałem lakunarnym.

Dzieci i młodzież

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat w stadium 1 wg skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat w stadium ≥ 2 wg skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do żucia, a w Kohorcie B- 10 mg na dobę w postaci tabletki. Dopuszczano podwojenie dawki atorwastatyny, jeśli u pacjenta nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C $< 3,35$ mmol/l w tygodniu 4 i jeśli lek był dobrze tolerowany.

W tygodniu 2 zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B u wszystkich pacjentów. U pacjentów, którym podawano podwojoną dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie już po 2 tygodniach, podczas pierwszej oceny po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie wartości parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego czy pacjenci przyjmowali dawkę początkową czy dawkę podwójną. W tygodniu 8 średnia procentowa zmiana w stosunku do początkowego stężenia LDL-C i TC wynosiła odpowiednio około 40% i 30% w całym zakresie dawkowania.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat

W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym nastąpiła faza otwartej obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników badania przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę

(n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Następnie wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę przez kolejne 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie atorwastatynę podawano w dawce 10 mg (raz na dobę), a jeśli stężenie LDL-C wynosiło > 3,36 mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg. Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL-C wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie atorwastatyny, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

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

W badaniu dotyczącym stosowania niezarejestrowanego leku w wyjątkowych wypadkach, u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym homozygotyczną hipercholesterolemią) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na terapię (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). W badaniu, które trwało trzy lata uzyskano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 36%.

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

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

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) szybkiemu 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 P450 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.

Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Atorwastatyna nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny 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

Pacjenci w podeszłym wieku: Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.

Dzieci i młodzież: W otwartym, 8-tygodniowym badaniu udział wzięły dzieci (w wieku 6-17 lat) w stadium 1 wg skali Tannera (N=15) i stadium ≥ 2 wg skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL-C ≥ 4 mmol/l, którym podawano, odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w postaci tabletek do żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne zmniejszenie stężeń cholesterolu LDL-C i całkowitego cholesterolu w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć: Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{\max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Niewydolność nerek: Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Niewydolność wątroby: Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{\max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

Polimorfizm SLC1B1: Wychwył do wątroby wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny odbywa się za pośrednictwem transportera OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 istnieje ryzyko większej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (genotyp SLC1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób bez występowania tego wariantu genotypowego (c.521TT). U tych pacjentów istnieje możliwość wystąpienia genetycznie uwarunkowanego zaburzenia wychwyłu wątrobowego atorwastatyny. Brak jest danych dotyczących możliwego wpływu na skuteczność leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Stosowanie wysokich dawek atorwastatyny u myszy (skutkujące 6-11-krotnie wyższym narażeniem ogólnoustrojowym w przeliczeniu na $AUC_{(0-24h)}$ osiąganym u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki) skutkowało występowaniem gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic. Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka i płodu. Atorwastatyna stosowana u szczurów, królików i psów nie wykazywała wpływu na płodność, ani działania teratogenne, jednak stosowanie dawek toksycznych dla matki wiązało się z działaniem toksycznym u szczurów i królików. Rozwój potomstwa u szczurów był opóźniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano wysokie dawki atorwastatyny. Wykazano, że u szczurów atorwastatyna przenika przez barierę łożyskową. U

szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu atorwastatyny i jej metabolitów do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu węglan bezwodny
Maltoza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian (E1505)
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane lub nieperforowane z folii Aluminium/Aluminium.

Produkt Ivistatyna jest dostępny w opakowaniach zawierających: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego i jego opakowanie należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa
Polska

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

Pozwolenie nr: 18651 (10 mg), 18652 (20 mg), 18653 (40 mg), 18654 (80 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.08.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013

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

2016-01-08