

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atractin, 10 mg, tabletki powlekane

Atractin, 20 mg, tabletki powlekane

Atractin, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki powlekana Atractin, 20 mg zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Każda tabletki powlekana Atractin, 40 mg zawiera 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Atractin, 10 mg: Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7 mm tabletki powlekane.

Atractin, 20 mg: Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 9 mm tabletki powlekane.

Atractin, 40 mg: Białe, owalne, obustronnie wypukłe, 8,2 mm x 17 mm tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Produkt Atractin jest wskazany do stosowania w uzupełnieniu do zalecanej diety, w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i trójglicerydów u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z pierwotną hipercholesterolemią, w tym także z hipercholesterolemią rodzinną (postać heterozygotyczna) lub hiperlipidemią mieszaną (odpowiadającą typowi II a lub typowi II b wg klasyfikacji Fredricksona), jeżeli odpowiedź na dietę oraz inne środki nefarmakologiczne jest niewystarczająca.

Produkt Atractin jest również wskazany do stosowania w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w uzupełnieniu do innych metod leczenia obniżającego poziom cholesterolu (np. afereza LDL) lub w przypadkach, gdy takie metody terapeutyczne są niedostępne.

##### Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Pomocniczo, w celu ograniczenia innych czynników ryzyka w ramach profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Atractin należy zalecić pacjentowi stosowanie standardowej diety ubogocholesterolowej i utrzymywanie jej przez cały okres leczenia.

Dawka powinna być dobrana indywidualnie w oparciu o wyjściowe stężenie LDL-C, cel leczenia i odpowiedź pacjenta.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. Dostosowanie dawki powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej 4 tygodni lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg na dobę.

### Pierwotna hipercholesterolemia i hiperlipidemia mieszana

U większości pacjentów wystarcza dawka produktu Atractin wynosząca 10 mg na dobę. Odpowiedź terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku, a maksymalne działanie lecznicze występuje zazwyczaj po upływie 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Leczenie produktem Atractin należy rozpocząć od dawki 10 mg na dobę. Dawka powinna być dobrana indywidualnie i dostosowywana raz na 4 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Potem dawka może zostać zwiększona maksymalnie do 80 mg na dobę albo atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę można zastosować w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

### Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawka atorwastatyny wynosi 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów w uzupełnieniu do innych metod leczenia obniżającego stężenie lipidów we krwi (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

### Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

W badaniach dotyczących pierwotnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych lek podawano w dawce wynoszącej 10 mg na dobę. Żeby uzyskać stężenie cholesterolu (LDL) odpowiadające aktualnym wytycznym, konieczne może być podawanie wyższych dawek.

### Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Atractin u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu Atractin jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir w skojarzeniu z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów w wieku powyżej 70 lat przyjmujących lek w zalecanych dawkach są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

### Dzieci i młodzież

#### *Hipercholesterolemia:*

U dzieci i młodzieży leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu dziecięcej i młodzieńczej postaci hiperlipidemii, należy także regularnie przeprowadzać ocenę stanu pacjentów, żeby obserwować postępy.

W populacji pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia. Zmiany powinny być wprowadzane w odstępach 4 tygodni lub dłuższych. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę zostało poparte danymi pochodzącymi z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów oraz ograniczoną ilością danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są ograniczone. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak na ich podstawie nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania.

W tej populacji pacjentów bardziej odpowiednie mogą być inne dawki/postacie farmaceutyczne.

### Sposób podawania

Produkt Atractin przeznaczony jest do stosowania doustnego. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo. Lek może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub niezależnie od jedzenia.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Atractin jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy, o niewyjaśnionej przyczynie;
- w czasie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

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

### Wpływ na czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać kontrolne badania czynności wątroby, a później okresowo je powtarzać. U pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono podwyższenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować do czasu powrotu nieprawidłowych wyników do normy. W razie utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy (GGN) zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Atractin (patrz punkt 4.8).

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

### Badanie dotyczące profilaktyki udaru mózgu poprzez intensywne zmniejszenie stężenia cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

W przeprowadzonej po fakcie (*post-hoc*) analizie podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, u których niedawno stwierdzono udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności (mini-udar), odnotowano częstsze występowanie udaru niedokrwienności u osób rozpoczynających leczenie atorwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Zwiększenie ryzyka obserwowano zwłaszcza u pacjentów po przebytych wcześniej udarze niedokrwienności lub po udarze lakunarnym stwierdzonym w momencie przystąpienia do badania. U pacjentów po przebytych udarze krwotocznym lub lakunarnym możliwość zrównoważenia ryzyka i korzyści związanych z przyjmowaniem atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewna, a przed rozpoczęciem leczenia należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może przekształcić się w rabdomiolizę, stan potencjalnie groźny dla życia cechujący się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10 x GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) zgłaszano w trakcie leczenia niektórymi statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy utrzymująca się pomimo przerwania leczenia statynami.

### Przed leczeniem:

Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których stwierdza się obecność czynników predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących sytuacjach:

- w zaburzeniach czynności nerek;
- w niedoczynności tarczycy;
- u osób ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym dziedzicznymi chorobami mięśni;
- u osób, u których w przeszłości po leczeniu statynami lub fibratami doszło do toksycznego uszkodzenia mięśni;
- u osób, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wątroby i/lub u osób spożywających znaczne ilości alkoholu;
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) należy rozważyć konieczność wykonywania takich oznaczeń zależnie od obecności innych czynników predysponujących do rozwoju rabdomiolizy

- kiedy możliwy jest wzrost aktywności enzymu w osoczu, na przykład w przypadku wystąpienia interakcji (patrz punkt 4.5) i w szczególnych populacjach pacjentów, w tym w podgrupie osób z uwarunkowaniami genetycznymi (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko i potencjalne korzyści związane z leczeniem i zaleca się wnikliwą obserwację stanu klinicznego pacjentów.

Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacząco podwyższona ( $>5 \times \text{GGN}$ ), nie powinno się rozpoczynać leczenia.

#### Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Badanie aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie powinno być wykonywane po ciężkim wysiłku fizycznym lub gdy istnieją jakiegokolwiek inne prawdopodobne przyczyny wzrostu aktywności CK, ponieważ może to utrudniać właściwą interpretację uzyskanych wyników. W przypadku znacznego zwiększenia wyjściowej aktywności CK ( $>5 \times \text{GGN}$ ), należy ponownie oznaczyć tę wartość w ciągu kolejnych 5 - 7 dni w celu potwierdzenia wyników analiz.

W trakcie leczenia:

- Pacjentów należy poprosić o natychmiastowe zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie lub gorączka.
- Jeżeli wymienione powyżej objawy pojawią się u pacjentów w trakcie leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć u nich aktywność CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK ( $>5 \times \text{GGN}$ ) leczenie należy przerwać.
- Jeżeli objawy ze strony mięśni są nasilone i stają się uciążliwe dla pacjenta, należy rozważyć zaprzestanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK jest podwyższona do wartości nieprzekraczającej pięciokrotnie górnej granicy normy.
- Jeżeli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć wznowienie terapii atorwastatyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną pod warunkiem stosowania dawki najniższej i ścisłej kontroli stanu pacjenta.
- Atorwastatynę należy odstawić, jeśli dojdzie do znaczącego klinicznie wzrostu aktywności CK ( $> 10 \times \text{GGN}$ ) lub w przypadku rozpoznania albo podejrzenia rabdomiolizy.

#### Stosowanie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermovir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach, gdy konieczne jest podawanie tych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z takim skojarzeniem. Kiedy pacjenci przyjmują produkty lecznicze powodujące podwyższenie stężenia atorwastatyny w osoczu, zaleca się podawanie atorwastatyny w niższej dawce maksymalnej. Poza tym, jeśli stosowane są silne inhibitory aktywności CYP3A4, należy rozważyć podanie atorwastatyny w niższej dawce początkowej. Zaleca się również odpowiednią obserwację stanu klinicznego tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z produktami zawierającymi kwas fusydowy podawanymi ogólnoustrojowo. Atorwastatyny nie wolno także podawać w terminie 7 dni od

zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo uważane jest za niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres trwania terapii kwasem fusydowym. Donoszono o występowaniu rhabdomyolizy (w tym również przypadki zakończone zgonem) u pacjentów stosujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią u niego jakiegokolwiek objawy osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni.

Leczenie statynami można rozpocząć ponownie po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych sytuacjach, wymagających długotrwałego stosowania kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego należy rozważyć indywidualnie i pod ścisłym nadzorem lekarza.

### Dzieci i młodzież

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, w którym oceniano dojrzewanie i rozwój: ogólnie, z zastosowaniem skali Tannera oraz pomiaru wzrostu i masy ciała (patrz punkt 4.8).

### Śródmiąższowa choroba płuc

Obserwowano sporadyczne przypadki śródmiąższowej choroby płuc po zastosowaniu niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego podawania (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia rozwoju śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta, należy przerwać leczenie statyną.

### Cukrzyca

Pewne dowody wskazują na to, że wszystkie leki należące do grupy statyn powodują podwyższenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą wywołać hiperglikemię o nasileniu uzasadniającym zastosowanie terapii przeciwcukrzycowej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować zarówno stan kliniczny, jak i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym kraju.

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

### Wpływ na atorwastatynę produktów leczniczych stosowanych jednocześnie.

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących inhibitorami aktywności CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do wzrostu stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka rozwoju miopatii. Ryzyko to może wzrosnąć również w przypadku stosowania atorwastatyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą prowokować rozwój miopatii, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetyminy (patrz punkt 4.3 i 4.4).

### Inhibitory aktywności CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory aktywności CYP3A4 powodują znaczny wzrost stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz szczegółowe informacje poniżej). W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów aktywności CYP3A4 [np. cyklosporyny, telitromycyny,

klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itp.]. Jeśli nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć użycie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (patrz Tabela 1). Umiarkowanie silne inhibitory aktywności CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą spowodować wzrost stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększenie ryzyka rozwoju miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących oceny wpływu stosowania amiodaronu i werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność CYP3A4 i podawanie ich jednocześnie z atorwastatyną może skutkować zwiększeniem ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę. Dlatego należy rozważyć podawanie atorwastatyny w niższej dawce maksymalnej. Zaleca się również odpowiednią obserwację stanu klinicznego pacjenta, gdy atorwastatyna stosowana jest równocześnie z umiarkowanie silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4. Zaleca się obserwację kliniczną po włączeniu takiego inhibitora lub modyfikacji jego dawki.

#### Induktory aktywności CYP3A4

Podawanie atorwastatyny jednocześnie z induktorami aktywności cytochromu P4503A (np. efawirenzem, ryfampicyną, produktami zawierającymi ziele dziurawca) może prowadzić do obniżenia w różnym stopniu stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na dwojaki mechanizm wywoływania interakcji przez ryfampicynę (indukowanie aktywności P4503A oraz zahamowanie wychwytu transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się podawanie atorwastatyny w jednym czasie z ryfampicyną, gdyż zastosowanie atorwastatyny jakiś czas po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznanym i jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obydwu produktów, należy u pacjenta starannie kontrolować skuteczność leczenia.

#### Inhibitory transportu

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna, letermowir) mogą spowodować zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Nie jest znany wpływ zahamowania wychwytu transporterów w wątrobie na stężenie atorwastatyny w hepatocytach. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki i obserwację kliniczną pod kątem skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir w skojarzeniu z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

#### Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego

Sporadycznie stosowanie samych fibratów wiąże się z występowaniem zdarzeń związanych z uszkodzeniem mięśni, w tym także rabdomiolizy. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być większe w przypadku stosowania pochodnych kwasu fibrynowego jednocześnie z atorwastatyną. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów, atorwastatynę należy zastosować w najniższej dawce umożliwiającej osiągnięcie zamierzonego celu terapeutycznego, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani (patrz punkt 4.4).

#### Ezetymib

Stosowanie samego ezetymibu wiąże się z występowaniem zdarzeń związanych z uszkodzeniem mięśni, w tym także rabdomiolizy. Zatem w przypadku zastosowania ezetymibu jednocześnie z atorwastatyną ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń może być zwiększone. Zaleca się odpowiednią obserwację stanu klinicznego tych pacjentów.

### Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były jednocześnie, niż kiedy każdy z tych produktów leczniczych stosowano osobno.

### Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdmiolizy może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania statyn z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy jest to interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy mieszana) jest jeszcze nieznany. Donoszono o występowaniu rhabdmiolizy (w tym również o przypadkach zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie leków.

Jeśli leczenie kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo jest niezbędne, stosowanie atorwastatyny należy przerwać na cały okres trwania terapii kwasem fusydowym. (Patrz punkt 4.4).

### Kolchicina

Pomimo, iż nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kolchiciną, podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch produktów odnotowano przypadki wystąpienia miopatii. Z tego względu podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z kolchiciną należy zachować ostrożność.

### Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

#### Digoksyna

W przypadku stosowania digoksyny w dawkach wielokrotnych jednocześnie z atorwastatyną w dawce wynoszącej 10 mg obserwowano nieznaczny wzrost stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio obserwować.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie produktu Atractin z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiązało się ze wzrostem stężenia noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu.

#### Warfaryna:

W badaniu klinicznym, u pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce wynoszącej 80 mg na dobę spowodowało nieznaczne skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków, jednak wskaźnik ten wracał do normy po 15 dniach leczenia atorwastatyną. Chociaż przypadki istotnych klinicznie interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi zgłaszano bardzo rzadko, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny przed rozpoczęciem podawania atorwastatyny należy oznaczyć czas protrombinowy i na początku terapii powtarzać to badanie wystarczająco często, żeby upewnić się, że czas protrombinowy nie zmienia się w sposób istotny. Po udokumentowaniu braku zmian czas protrombinowy można kontrolować w odstępach zalecanych zazwyczaj u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny. U pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiązało się z występowaniem krwawień ani zmianami czasu protrombinowego.

### 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.



Interakcje leków

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny:

| Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania   | Atorwastatyna                     |                                |   |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|---|
|   | Dawka (mg)                        | Proporcja AUC <sup>&amp;</sup> | Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>  |
| Typranawir 500 mg 2xdz./<br>rytonawir 200 mg 2xdz., 8 dni<br>(od 14. do 21. dnia)   | 40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20. | 9,4 krotna                     | W przypadku, gdy konieczne jest stosowanie jednocześnie z atorwastatyną, nie należy przekraczać dawki atorwastatyny wynoszącej 10 mg na dobę. U tych pacjentów zaleca się obserwację stanu klinicznego                                  |
| Telaprewir 750 mg co 8h, 10 dni   | 20 mg, dawka jednorazowa          | 7,9 krotna                     |   |
| Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, dawka stała  | 10 mg raz na dobę przez 28 dni    | 8,7 krotna                     |   |
| Lopinawir 400 mg 2xdz./<br>rytonawir 100 mg 2xdz., 14 dni   | 20 mg raz na dobę przez 4 dni     | 5,9 krotna                     | W przypadku, gdy konieczne jest stosowanie jednocześnie z atorwastatyną, zaleca się podawanie atorwastatyny w niższej dawce podtrzymującej. Gdy dawka atorwastatyny przekracza 20 mg, zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta. |
| Klarytromycyna 500 mg 2xdz., 9 dni  | 80 mg raz na dobę przez 8 dni     | 4,5 krotna                     |   |
| Sakwinawir 400 mg 2xdz./<br>rytonawir 300 mg 2xdz. od 5–7. dnia, zwiększenie dawki do 400 mg 2xdz. w dniu 8.), dzień 4-18, 30 min. po podaniu atorwastatyny | 40 mg raz na dobę przez 4 dni     | 3,9 krotna                     |   |
| Darunawir 300 mg 2xdz./<br>rytonawir 100 mg 2xdz., 9 dni  | 10 mg raz na dobę przez 4 dni     | 3,4 krotna                     | W przypadku, gdy konieczne jest stosowanie jednocześnie z atorwastatyną, zaleca się podawanie atorwastatyny w niższej dawce podtrzymującej. Gdy dawka atorwastatyny przekracza 40 mg, zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta. |
| Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 4 dni   | 40 mg, dawka jednorazowa          | 3,3 krotna                     |   |
| Fosamprenawir 700 mg 2xdz./<br>rytonawir 100 mg 2xdz., 14 dni   | 10 mg raz na dobę przez 4 dni     | 2,5 krotna                     |   |
| Fosamprenawir 1400 mg 2xdz., 14 dni   | 10 mg raz na dobę przez 4 dni     | 2,3 krotna                     |   |
| Letermowir 480 mg raz dziennie, 10 dni  | 20 mg dawka jednorazowa           | 3,29 krotna                    | Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę  |
| Nelfinawir 1250 mg 2xdz., 14 dni  | 10 mg raz na dobę przez 28 dni    | 1,74 krotna                    | Brak specjalnych zaleceń  |
| Sok grejpfrutowy, 240 ml raz dziennie *   | 40 mg, dawka jednorazowa          | 1,37 krotna                    | Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego jednocześnie z atorwastatyną.   |

|  |                                      |               |  |
|--|--------------------------------------|---------------|--|
| Diltiazem 240 mg raz na dobę, 28 dni   | 40 mg, dawka jednorazowa             | 1,51 krotna   | Zaleca się odpowiednią obserwację stanu klinicznego pacjentów po rozpoczęciu przyjmowania lub modyfikacji dawki diltiazemu.  |
| Erytromycyna 500 mg 4xdz., 7 dni   | 10 mg, dawka jednorazowa             | 1,33 krotna   | Zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej i obserwację stanu klinicznego pacjentów.  |
| Amlodypina 10 mg, dawka jednorazowa  | 80 mg, dawka jednorazowa             | 1,18 krotna   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| Cymetydyna 300 mg 4xdz., 2 tygodnie  | 10 mg raz na dobę przez 2 tygodnie   | 1,00 krotna   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| Kolestypol 10 g 2xdz., 24 tygodnie   | 40 mg raz na dobę przez 8 tygodni    | 0,74 krotna** | Brak specjalnych zaleceń.  |
| Zobojętniająca zawiesina wodorotlenku magnezu i glinu, 30 ml 4xdz., 17 dni     | 10 mg raz na dobę przez 15 dni       | 0,66 krotna   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| Efawirenz 600 mg raz na dobę, 14 dni   | 10 mg przez 3 dni                    | 0,59 krotna   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 7 dni (w tym samym czasie)                     | 40 mg, dawka jednorazowa             | 1,12 krotna   | Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się podawanie atorwastatyny i ryfampicyny w tym samym czasie oraz obserwację stanu klinicznego                                  |
| Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 5 dni (dawki oddzielone od siebie)             | 40 mg, dawka jednorazowa             | 0,20 krotna   |  |
| Gemfibrozyl 600 mg 2xdz., 7 dni  | 40 mg, dawka jednorazowa             | 1,35 krotna   | Zaleca się niższą dawkę początkową i obserwację stanu klinicznego pacjenta.  |
| Fenofibrat 160 mg raz na dobę, 7 dni   | 40 mg, dawka jednorazowa             | 1,03 krotna   | Zaleca się niższą dawkę początkową i obserwację stanu klinicznego pacjenta.  |
| Boceprewir 800 mg 3xdz., 7 dni   | 40 mg, dawka jednorazowa             | 2,3 krotna    | Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę. |
| <u>Glekaprewir 400 mg raz na dobę + pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni</u> | <u>10 mg raz na dobę przez 7 dni</u> | 8,3 krotna    | Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).  |
| Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 13 dni            | 10 mg, dawka jednorazowa             | 1,95 krotna   | Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.                                  |

- & Oznacza proporcję (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).
- # Znaczenie kliniczne omówiono w punkcie 4.4 i 4.5.
- \* Zawiera co najmniej jeden składnik hamujący aktywność CYP3A4 i może spowodować wzrost stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przy udziale CYP3A4. Spożycie jednej szklanki (240 ml) soku grejpfrutowego wiązało się także ze zmniejszeniem o 20,4% pola pod krzywą stężenia do czasu (AUC) aktywnego orto-hydroksylowanego metabolitu. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) powodowało 2,5-krotny wzrost wartości AUC atorwastatyny oraz 1,3- krotny wzrost wartości AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i metabolitów).

\*\* Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8–16 godz. po podaniu dawki.

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych:

| Atorwastatyna i schemat dawkowania | Jednocześnie stosowany produkt leczniczy  |                                  |  |
|------------------------------------|---|----------------------------------|--|
|                                    | Produkt leczniczy/dawka (mg)  | Proporcja AUC <sup>&amp;</sup>   | Zalecenia kliniczne  |
| 80 mg raz na dobę przez 10 dni     | Digoksyna 0,25 mg raz na dobę, 20 dni   | 1,15<br>krotna                   | Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio obserwować. |
| 40 mg raz na dobę przez 22 dni     | Doustny środek antykoncepcyjny raz na dobę, 2 miesiące<br>- noretindron 1 mg<br>-etynyloestradiol 35 µg | 1,28<br>krotna<br>1,19<br>krotna | Brak specjalnych zaleceń.  |
| 80 mg raz na dobę przez 15 dni     | * Fenazon, 600 mg, dawka jednorazowa  | 1,03<br>krotna                   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| 10 mg, dawka jednorazowa           | Typranawir 500 mg<br>2xdz./rytonawir 200 mg 2xdz.,<br>7 dni   | 1,08<br>krotna                   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| 10 mg raz na dobę. przez 4 dni     | Fosamprenawir 1400 mg,<br>2xdz., 14 dni   | 0,73<br>krotna                   | Brak specjalnych zaleceń.  |
| 10 mg raz na dobę przez 4 dni      | Fosamprenawir 700 mg<br>2xdz./rytonawir 100 mg<br>2xdz., 14 dni   | 0,99<br>krotna                   | Brak specjalnych zaleceń.  |

& Oznacza proporcję (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

\* W przypadku jednoczesnego stosowania atorwastatyny w dawkach wielokrotnych i fenazonu nie wykazano żadnego albo wykazano niewielki wpływ na klirens fenazonu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Ciąża

Podawanie produktu Atractin jest przeciwwskazane w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży.

Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań z zastosowaniem atorwastatyny u kobiet w ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki rozwoju wad wrodzonych po narażeniu na działanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Przyjmowanie przez matkę atorwastatyny może wiązać się ze zmniejszeniem w organizmie płodu poziomu mewalonianu, prekursora biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca naczyń krwionośnych to proces przewlekły i odstawienie w czasie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów zwykle powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tego względu produkt Atractin nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, planujących ciążę w najbliższym czasie lub podejrzewających ciążę. Leczenie produktem Atractin należy przerwać na czas trwania ciąży albo do momentu ustalenia, że kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.)

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity wydzielane są do pokarmu kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów jest podobne w osoczu i w mleku samic (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych kobiety przyjmujące produkt Atractin nie powinny karmić piersią niemowląt (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wywierała żadnego wpływu na płodność osobników męskich i żeńskich (patrz punkt 5.3).

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

Produkt Atractin wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

W bazie danych z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo i zastosowaniem atorwastatyny obejmującej 16 066 pacjentów (8755 przyjmujących atorwastatynę i 7311 przyjmujących placebo) leczonych średnio przez 53 tygodnie 5,2% pacjentów stosujących atorwastatynę i 4,0% pacjentów przyjmujących placebo zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny opracowany w oparciu o dane z badań klinicznych oraz obszerne informacje zgromadzone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w sposób następujący: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie błon śluzowych nosa i gardła.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia

Niezbyt często: hipoglikemia, przyrost masy ciała, jadłowstręt.

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, niepamięć.

Rzadko: neuropatia obwodowa.

#### Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne.

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból gardła i krtani, krwawienie z nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka.

Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: żółtaczka zastoinowa.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa–Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe, bóle stawów, bóle kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, bóle pleców.

Niezbyt często: ból szyi, męczliwość mięśni.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, pęknięcie mięśni, zwyrodnienie ścięgien czasami powikłane zerwaniem.

Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

### Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Niezbędnie często: obecność krwinek białych w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów przyjmujących atorwastatynę zgłaszano przypadki wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były zazwyczaj słabo nasilone, przemijające i nie wymagały przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3-krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy występowało u 0,8% pacjentów leczonych atorwastatyną. Było ono zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

Podobnie jak w badaniach klinicznych z zastosowaniem innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej (CK) w surowicy przewyższające 3-krotnie górną granicę normy odnotowano u 2,5% pacjentów leczonych atorwastatyną. Zwiększenie aktywności CK ponad 10-krotnie przekraczające górną granicę normy wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, w którym zastosowano następujące parametry: ogólną ocenę dojrzewania i rozwoju, ocenę na podstawie skali Tannera oraz pomiar wzrostu i masy ciała. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10–17 lat. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

W trakcie stosowania niektórych statyn obserwowano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne
- Depresję
- Sporadyczne przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: częstość występowania będzie zależała od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie jest dostępne swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu Atractin. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy wykonać próby czynnościowe wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Hemodializa nie zwiększa w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny ze względu na to, że atorwastatyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA; kod ATC: C10AA05

Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Trójglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) i uwalnianie do osocza w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) powstają z VLDL i są głównie katabolizowane przy udziale receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy krwi przez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, a następnie biosyntezy cholesterolu w wątrobie, a także zwiększa liczbę receptorów wątrobowych dla lipoprotein o małej gęstości (LDL) na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonego wychwytu i katabolizmu LDL.

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

W badaniu dotyczącym zależności reakcji od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30%-46%), cholesterolu-LDL (41%-61%), apolipoproteiny B (34%-50%) i trójglicerydów (14%-33%), powodując jednocześnie różnie nasilony wzrost stężenia cholesterolu HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) i apolipoproteiny A1. Wyniki te są jednolite u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, nierodzinnymi postaciami hipercholesterolemii, hiperlipidemią mieszaną, w tym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL i apolipoproteiny B wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W wielośrodkowym 8-tygodniowym, otwartym badaniu, prowadzonym z wykorzystaniem procedury „leczenia ostatniej szansy“ (ang. *compassionate use*), w którym przewidziano nieobowiązkową fazę przedłużenia badania o różnej długości, wzięło udział 335 pacjentów. U 89 spośród nich rozpoznano homozygotyczną postać rodzinnej hipercholesterolemii. U tych 89 pacjentów nastąpiło zmniejszenie

stężenia LDL-C średnio o około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach nieprzekraczających 80 mg na dobę.

### Miażdżyca naczyń krwionośnych

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów atorwastatyną w dawce 80 mg oraz standardowej terapii obniżającej stężenie lipidów prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę naczyń wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca. W tym wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną, badanie IVUS wykonano w punkcie wyjścia i po upływie 18 miesięcy u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji zmian miażdżycowych.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości ogniska miażdżycowego (pierwszoplanowe kryterium badania) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). W porównaniu z prawastatyną skutki działania atorwastatyny były statystycznie istotne (p=0,02). W tym badaniu nie sprawdzano wpływu intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zapotrzebowanie na procedury rewaskularyzacyjne, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono obniżenie stężenia LDL-C średnio do 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), a w grupie leczonej prawastatyną stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio do 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorwastatyna spowodowała również istotne obniżenie średniego stężenia TC o 34,1% (prawastatyna: -18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna: -6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna: -22,0%, p<0,0001). Leczenie atorwastatyną wiązało się ze wzrostem stężenia HDL-C średnio o 2,9% (prawastatyna: +5,6%, p=SN). W grupie leczonej atorwastatyną odnotowano średnie obniżenie stężenia CRP o 36,4% w porównaniu z obniżeniem o 5,2% w grupie leczonej prawastatyną (p<0,0001).

Takie wyniki uzyskano w badaniu podając lek w dawce 80 mg. Dlatego na ich podstawie nie można wnioskować o wynikach leczenia niższymi dawkami.

W obydwu grupach leczonych profile bezpieczeństwa i tolerancji były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów na najważniejsze sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Dlatego nie jest znane znaczenie kliniczne tych wyników badań obrazowych w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych.

### Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna n=1538, placebo n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie było rozpoczynane w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i trwało 16 tygodni. Leczenie atorwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg na dobę wiązało się z wydłużeniem czasu upływającego do momentu wystąpienia złożonego pierwszoplanowego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją albo dławica piersiowa z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazuje na zmniejszenie ryzyka o 16% (p=0,048). Główną przyczyną było zmniejszenie o 26% liczby ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku pozostałych drugoplanowych punktów



końcowych nie osiągnięto poziomu istotnego statystycznie (ogółem: placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa atorwastatyny w badaniu MIRACL odpowiadał profilowi opisanemu w punkcie 4.8.

#### Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Wpływ stosowania atorwastatyny na chorobę niedokrwioną serca ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego oceniano w badaniu z randomizacją, podwójnie ślepa próba i grupą kontrolną placebo ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 40 do 79 lat z nadciśnieniem tętniczym, nieleczeni dotychczas z powodu dławicy piersiowej, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego, u których stężenie TC wynosiło  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej 3 zdefiniowane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzycę, chorobę niedokrwioną serca u krewnego pierwszego stopnia, stosunek TC:HDL-C  $>6$ , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, określone nieprawidłowe zmiany w zapisie EKG, proteinurię/albuminurię. Nie wszystkich pacjentów włączonych do badania zaliczono do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego.

Pacjenci przyjmowali leki przeciwnadciśnieniowe (amlodypinę lub schemat oparty na atenololu) i atorwastatynę w dawce wynoszącej 10 mg na dobę (n=5168) lub placebo (n=5137).

Wpływ atorwastatyny w postaci bezwzględnego i względnego zmniejszenia ryzyka:

| Incydent  | Względne zmniejszenie ryzyka (%) | Liczba incydentów (atorwastatyna w porównaniu z placebo) | Bezwzględne zmniejszenie ryzyka <sup>1</sup> (%) | Wartość p |
|---|----------------------------------|--|--|-----------|
| Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD) i zawał serca (MI) bez skutku śmiertelnego | 36%                              | 100 vs 154   | 1,1%   | 0,0005    |
| Wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe i procedury rewaskularyzacyjne                       | 20%                              | 389 vs 483   | 1,9%   | 0,0008    |
| Wszystkie incydenty wieńcowe  | 29%                              | 178 vs 247   | 1,4%   | 0,0006    |

<sup>1</sup>Na podstawie różnicy przybliżonej liczby incydentów występujących w okresie obserwacji kontrolnej trwającym średnio 3,3 roku.

CHD (coronary heart disease) = choroba niedokrwioną serca; MI (myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego.

Nie odnotowano istotnego zmniejszenia całkowitej liczby zgonów i liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (185 w porównaniu z 212 zdarzeniami, p=0,17 oraz 74 w porównaniu z 82 zdarzeniami, p=0,51). W analizie w podgrupach według płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystny wpływ atorwastatyny u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie ze względu na niewielką liczbę zdarzeń w podgrupie kobiet. Całkowita liczba zgonów i liczba zgonów

z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa wśród kobiet (38 w porównaniu z 30 i 17 w porównaniu z 12), ale ta różnica nie była statystycznie istotna. Obserwowano znaczącą zależność leczenia od skuteczności stosowanych w punkcie wyjścia leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie atorwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszoplanowego punktu końcowego (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego) u pacjentów przyjmujących amlodypinę (HR 0,47 (0,32 –0,69), p=0,00008), ale nie u osób stosujących atenolol (HR 0,83 (0,59–1,17), p=0,287).

Wpływ stosowania atorwastatyny na choroby układu sercowo-naczyniowego ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego oceniano także w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacjentów w wieku od 40 do 75 lat z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie chorowali na choroby układu sercowo-naczyniowego i u których stężenie LDL-C wynosiło  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl), a stężenie TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci leczeni byli atorwastatyną w dawce wynoszącej 10 mg na dobę (n=1428) lub placebo (n=1410) w okresie obserwacji kontrolnej trwającym średnio 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny w postaci bezwzględnego i względnego zmniejszenia ryzyka:

| Incydent  | Względne zmniejszenie ryzyka (%) | Liczba incydentów (atorwastatyna w porównaniu z placebo) | Bezwzględne zmniejszenie ryzyka <sup>1</sup> (%) | Wartość p |
|---|----------------------------------|--|--|-----------|
| Poważne incydenty sercowo-naczyniowe (ostry zawał serca ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby niedokrwiennej serca, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu) | 37%                              | 83 vs 127  | 3,2%   | 0,0010    |
| Zawał mięśnia sercowego (ostry zawał serca ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego, niemy zawał mięśnia sercowego)  | 42%                              | 38 vs 64   | 1,9%   | 0,0070    |
| Udary mózgu (ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego)   | 48%                              | 21 vs 39   | 1,3%   | 0,0163    |

<sup>1</sup> Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji kontrolnej trwającym średnio 3,9 roku.

AMI (acute myocardial infarction) = ostry zawał mięśnia sercowego; CABG (coronary artery bypass graft) = pomostowanie tętnic wieńcowych; CHD (coronary heart disease) = choroba niedokrwiennej serca; MI (myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnej różnicy w skuteczności leczenia w zależności od płci i wieku pacjenta albo wyjściowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję dotyczącą wskaźnika śmiertelności (82 zgonów w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną, p=0,0592).

### Nawracający udar mózgu

W badaniu SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wpływ stosowania atorwastatyny w dawce wynoszącej 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu oceniano u 4731 pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono choroby niedokrwiennej serca (CHD), ale którzy przebyli udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (mini-udar) w okresie minionych 6 miesięcy. Pacjenci byli w wieku od 21 do 92 lat (średni wiek 63 lata), wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich średnio 133 mg/dl (3,4 mmol/l), a 60% z nich było płci męskiej. Średnie stężenie LDL-C wyniosło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji to 4,9 roku.

Leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg wiązało się ze zmniejszeniem o 15% ryzyka wystąpienia pierwszoplanowego punktu końcowego w postaci udaru mózgu ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego (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 korekcie względem czynników wyjściowych) w porównaniu z placebo. Wskaźnik śmiertelności ze wszystkich przyczyn wyniósł 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną i 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc* atorwastatyna podawana w dawce 80 mg spowodowała zmniejszenie częstości występowania udaru niedokrwinnego (218/2365, 9,2% w porównaniu z 274/2366, 11,6%, p=0,01) i wzrost częstości występowania udaru krwotocznego (55/2365, 2,3% w porównaniu z 33/2366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu z placebo.

- Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystąpili do badania po przebytych wcześniej udarze krwotocznym (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego było podobne w obydwu grupach (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystąpili do badania po przebytych wcześniej udarze mózgu spowodowanym zawałem zatokowatym (lakunarnym) (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale u tych pacjentów ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego było również zmniejszone (79/708 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Istnieje możliwość, że ryzyko netto wystąpienia udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów po przebytych udarze zatokowatym przyjmujących atorwastatynę w dawce wynoszącej 80 mg na dobę.

Wskaźnik śmiertelności ze wszystkich przyczyn wyniósł 15,6% (7/45) w grupie leczonej atorwastatyną i 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przebytych wcześniej krwotocznym udarze mózgu. Wskaźnik śmiertelności ze wszystkich przyczyn wyniósł 10,9% (77/708) wśród osób leczonych atorwastatyną i 9,1% (64/701) wśród osób przyjmujących placebo w podgrupie pacjentów po przebytych wcześniej udarze spowodowanym zawałem zatokowatym.

### Dzieci i młodzież

#### Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Przeprowadzono trwające 8 tygodni otwarte badanie dotyczące oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa oraz tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z potwierdzoną na podstawie badań genetycznych heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło  $\geq 4$  mmol/l. Do badania włączono ogółem 39 dzieci i osób w wieku młodzieńczym od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat w I stadium dojrzałości płciowej według klasyfikacji Tannera. Kohorta B liczyła 24 osoby w wieku od 10 do 17 lat w co najmniej II stadium dojrzałości płciowej wg klasyfikacji Tannera.

W kohorcie A podawano atorwastatinę w postaci tabletek do rozgryzania i żucia w dawce początkowej wynoszącej 5 mg na dobę, a w kohorcie B atorwastatinę w tabletkach w dawce początkowej 10 mg na dobę. Dozwolone było dwukrotne zwiększenie dawki atorwastatyny, jeśli w Tygodniu 4. u pacjenta nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C wynoszącego <3,35 mmol/l i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

Przed upływem 2 tygodni u wszystkich uczestników badania średnie wartości stężeń LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B zmniejszyły się. U osób, u których podwojono dawkę leku, odnotowano dodatkowe obniżenie stężeń już po 2 tygodniach, podczas pierwszej oceny, po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie wartości parametrów lipidowych było podobne w obydwu kohortach, niezależnie od tego czy pacjenci pozostali przy dawkach początkowych, czy zwiększono u nich dawkę dwukrotnie. W Tygodniu 8. średnia procentowa zmiana stężeń LDL-C i TC w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio około 40% i 30%, w całym zakresie dawkowania.

W drugim otwartym badaniu klinicznym prowadzonym u jednej grupy pacjentów wzięło udział 271 dzieci i młodzieży, zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej w wieku od 6 do 15 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Uczestnicy badania byli leczeni atorwastatiną przez okres do trzech lat. Warunkiem włączenia do badania było występowanie potwierdzonej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i początkowe stężenie LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (około 152 mg/dl). W badaniu wzięło udział 139 dzieci w stadium rozwojowym 1 w skali Tannera (w wieku od 6 do 10 lat). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci poniżej 10 lat wynosiła 5 mg (raz na dobę w postaci tabletki do żucia). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 10 mg (raz na dobę). U wszystkich dzieci istniała możliwość zwiększenia dawki do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C < 3,35 mmol/l. Średnia ważona dawka u dzieci w wieku od 6 do 9 lat wynosiła 19,6 mg, natomiast średnia ważona dawka u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 23,9 mg.

Średnia (+/- odchylenie standardowe) wyjściowa wartość LDL-C wynosiła 6,12 (1,26) mmol/l, co w przybliżeniu równo było 233 (48) mg/dl. Ostateczne wyniki przedstawia tabela 3.

Uzyskane dane potwierdziły brak wpływu produktu leczniczego na którykolwiek z parametrów wzrostu i rozwoju (tj. wzrost, masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), stadium rozwoju według skali Tannera, ocenę ogólnego rozwoju i dojrzewania wg badacza) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych atorwastatiną przez okres trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, masę ciała ani BMI u pacjentów podzielonych według wieku, płci i wizyt.

| <b>TABELA 3 <u>Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)</u></b> |     |              |             |                |              |                |
|---|-----|--------------|-------------|----------------|--------------|----------------|
| Punkt czasowy   | N   | TC (SD)      | LDL-C (SD)  | HDL-C (SD)     | TG (SD)      | Apo B (SD)#    |
| Początek badania  | 271 | 7,86 (1,30)  | 6,12 (1,26) | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47)  | 1,42 (0,28)**  |
| Miesiąc 30  | 206 | 4,95 (0,77)* | 3,25 (0,67) | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)* | 0,90 (0,17)*   |
| Miesiąc 36/ET   | 240 | 5,12 (0,86)  | 3,45 (0,81) | 1,308 (0,2739) | 0,78 (0,41)  | 0,93 (0,20)*** |

TC = cholesterol całkowity; LDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości ; HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości ; TG =trójglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; „Miesiąc 36/ET” obejmował dane z ostatniej wizyty w przypadku pacjentów, którzy zakończyli swój udział w badaniu przed ustalonym punktem czasowym 36 miesięcy, jak również pełne dane z 36 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez 36 miesięcy; „\*”= Miesiąc 30 N dla tego parametru wyniosło 207; „\*\*”= Początek badania N dla tego parametru wyniosło 270; „\*\*\*” = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wyniosło 243; „#” = g/l dla Apo B.

### Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji 187 chłopców i dziewcząt po pierwszej miesiączce w wieku 10–17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią lub ciężką postacią hipercholesterolemii randomizowano do grupy leczonej atorwastatyną (n=140) lub do grupy przyjmującej placebo (n=47) przez 26 tygodni. Po tym czasie wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę przez 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie atorwastatyna była stosowana w dawce wynoszącej 10 mg (raz na dobę), a później dawka została zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie LDL-C wyniosło >3,36 mmol/l. Leczenie atorwastatyną wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, trójglicerydów i apolipoproteiny B w osoczu w okresie 26 tygodni terapii z podwójnie ślepą próbą. Podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania uzyskano średnie stężenie LDL-C wynoszące 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie leczonej atorwastatyną i 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo.

W dodatkowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży dotyczącym porównania działania atorwastatyny i kolestypolu u pacjentów w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazano, że po upływie 26 tygodni leczenie atorwastatyną (N=25) spowodowało istotne obniżenie stężenia LDL-C ( $p<0,05$ ) w porównaniu z terapią kolestypolem (N=31).

W badaniu z zastosowaniem „leczenia ostatniej szansy” (ang. *compassionate use*) u pacjentów z ciężką postacią hipercholesterolemii (z homozygotyczną hipercholesterolemią włącznie) wzięło udział 46 dzieci i osób w wieku młodzieńczym leczonych atorwastatyną w dawce zwiększanej w zależności od odpowiedzi (niektóre osoby przyjmowały 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie trwało 3 lata: stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną prowadzonego w dzieciństwie w celu zmniejszenia śmiertelności w wieku dojrzałym.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) odstąpiła od obowiązku przedłożenia wyników badań prowadzonych z zastosowaniem atorwastatyny 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 rodzinnej hipercholesterolemii, mieszanej hipercholesterolemii, pierwotnej hipercholesterolemii oraz w ramach profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

## **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. Po podaniu doustnym atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych biodostępność wynosi 95% do 99% w porównaniu z atorwastatyną w postaci roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi 30%. Mała ogólna dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

## Dystrybucja

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

## Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Pomijając inne szlaki, produkty te 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 w krwiobiegu przypisuje się czynnym metabolitom.

## Eliminacja

Po procesie metabolizmu wątrobowego i pozawątrobowego atorwastatyna jest usuwana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby atorwastatyna podlegała istotnemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny w osoczu u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania aktywności hamującej reduktazy HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

## Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, jednak wpływ na lipidy jest porównywalny z obserwowanym w populacjach młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież: W trwającym 8 tygodni otwartym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku (6–17 lat) w I stadium (N=15) i  $\geq$ II stadium (N=24) dojrzałości płciowej według klasyfikacji Tannera z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym  $\geq 4$  mmol/l leczono odpowiednio atorwastatyną w postaci tabletek do rozgryzania i żucia w dawce wynoszącej 5 lub 10 mg raz na dobę albo w tabletkach powlekanych w dawce wynoszącej 10 lub 20 mg raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej dla atorwastatyny. Wydaje się, że pozorny klirens atorwastatyny po podaniu doustnym jest podobny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych, gdy przyjmiemy metodę skalowania allometrycznego według masy ciała. Jednolite obniżenie stężeń LDL-C i TC obserwowano w całym zakresie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę i o-hydroksyatorwastatynę.

Płeć: Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów są różne u kobiet i u mężczyzn (u kobiet  $C_{max}$  jest około 20% wyższe, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie mają żadnego znaczenia klinicznego, a w związku z tym wpływ na lipidy nie różni się w sposób istotny u kobiet i mężczyzn.

Zaburzenia czynności nerek: Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu, ani na ich działanie na lipidy krwi.

Zaburzenia czynności 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).

**Polimorfizm SLOC1B1:** Wychwyt wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, z atorwastatyną włącznie, wymaga udziału transportera OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLOC1B1 istnieje ryzyko zwiększenia ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę, co może prowadzić do wzrostu ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) wiąże się z 2,4-krotnym zwiększeniem ekspozycji ustrojowej (AUC) na atorwastatynę w porównaniu z osobami, u których nie stwierdza się tego wariantu genotypu (c.521TT). U tych pacjentów możliwe jest także uwarunkowane genetycznie upośledzenie wychwytu atorwastatyny w wątrobie. Nie jest znany potencjalny wpływ tego zjawiska na skuteczność działania.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W zestawie 4 badań in vitro i w 1 badaniu in vivo nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny. Nie stwierdzono karcynogennego działania atorwastatyny u szczurów, ale u myszy w przypadku podawania wysokich dawek (skutkujących 6–11-krotnym zwiększeniem AUC<sub>0-24h</sub> w porównaniu z wartością osiąganą u ludzi po podaniu leku w najwyższej zalecanej dawce) wykazano rozwój gruczolaków wątrobowokomórkowych u osobników męskich i raków wątrobowokomórkowych u osobników żeńskich. Dowody z doświadczeń na zwierzętach wskazują na to, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała w żaden sposób na płodność ani nie wykazała się działaniem teratogennym, jednak u szczurów i królików obserwowano toksyczny wpływ na płód, gdy podawano lek w dawkach toksycznych ciężarnym samicom. U szczurów w przypadku podawania ciężarnym samicom atorwastatyny w wysokich dawkach obserwowano opóźnienie rozwoju potomstwa i zmniejszenie przeżycia miotu po urodzeniu. U szczurów wykazano, że lek przechodzi przez łożysko. U szczurów stężenie atorwastatyny w osoczu jest zbliżone do stężenia w mleku samic. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity wydzielane są do pokarmu kobiecego.

## **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**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **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.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Atractin, 10 mg: 14161

Atractin, 20 mg: 14162

Atractin, 40 mg: 14163

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 25.10.2007

Data przedłużenia ważności pozwolenia 18.09.2012

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