

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin Vitama, 10 mg, tabletki powlekane  
Atorvastatin Vitama, 20 mg, tabletki powlekane  
Atorvastatin Vitama, 40 mg, tabletki powlekane  
Atorvastatin Vitama, 80 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i lecytyna sojowa.

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 43,75 mg laktozy jednowodnej i 0,061 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 87,5 mg laktozy jednowodnej i 0,122 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 175 mg laktozy jednowodnej i 0,244 mg lecytyny sojowej.

Każda tabletki powlekana 80 mg zawiera 350 mg laktozy jednowodnej i 0,488 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Atorvastatin Vitama, 10 mg, tabletki powlekane

Białe, eliptyczne [9,8 mm x 5,2 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem „Y” po jednej stronie i „77” po drugiej stronie.

Atorvastatin Vitama, 20 mg, tabletki powlekane

Białe, eliptyczne [12,3 mm x 6,5 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem „Y” po jednej stronie i „78” po drugiej stronie.

Atorvastatin Vitama, 40 mg, tabletki powlekane

Białe, eliptyczne [15,5 mm x 8,1 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem „Y” po jednej stronie i „79” po drugiej stronie.

Atorvastatin Vitama, 80 mg, tabletki powlekane

Białe, eliptyczne [19,4 mm x 10,4 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem „Y” po jednej stronie i „72” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży i 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.

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy takie leczenie jest niedostępne.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Atorvastatin Vitama pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem Atorvastatin Vitama. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia oraz 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 produktu Atorvastatin Vitama raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną skuteczność osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od 10 mg produktu Atorvastatin Vitama 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 atorwastatinę w dawce 40 mg raz na dobę razem z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko 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). Atorwastatinę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę LDL) lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne.

### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

### Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenie czynności wątroby

Atorwastatinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Atorvastatin Vitama 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 jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Osoby 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 produktu u dzieci i młodzieży powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod względem skuteczności leczenia.

W populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 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 produktu. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia 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.

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 dość 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.

Inne formy produktu leczniczego/dawki mogą być bardziej odpowiednie dla tej grupy pacjentów.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama podawany jest doustnie. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze dnia; można ją podawać niezależnie od posiłków.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na atorwastatynę, orzeszki ziemne lub soję, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przewyższającą 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową;
- u kobiet w okresie ciąży, karmienia piersią i 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 wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas leczenia, należy wykonać 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 górnej granicy normy (GGN) zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Atorvastatin Vitama (patrz punkt 4.8).

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

#### Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Poziomu Cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

W dokonanej analizie post-hoc podtypów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przemijający atak niedokrwienności), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększenie ryzyka było szczególnie zauważalne u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwinnym lub udarem krwotocznym w wywiadzie, stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

#### Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Zgłaszane były bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (ang. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie lub po stosowaniu niektórych statyn. IMNM klinicznie charakteryzuje się utrzymującym się osłabieniem siły mięśni proksymalnych części ciała oraz podwyższonym stężeniem kinazy kreatynowej w surowicy krwi, które utrzymuje się pomimo odstawienia stosowania statyn.

#### Przed leczeniem

Atorwastatynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- Zaburzenia czynności nerek.
- Niedoczynność tarczycy.
- Choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym.
- Przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni związane ze stosowaniem statyn lub fibratów.
- Zaburzenie czynności wątroby i (lub) nadużywanie alkoholu w wywiadzie.
- U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań należy rozważyć w kontekście innych czynników predysponujących do wystąpienia rhabdomiolizy.
- Stany, w których może wystąpić zwiększenie stężenia statyny w osoczu, takich jak interakcje (patrz punkt 4.5) i specjalne grupy pacjentów w tym podgrupy 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

#### Badanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (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

- Pacjent musi zostać pouczony o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie lub gorączka.
- Jeżeli wymienione powyżej objawy wystąpią u pacjenta podczas stosowania atorwastatyny, należy niezwłocznie dokonać pomiaru aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej GGN) należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK wynosi  $\leq 5$  razy powyżej GGN.
- Jeżeli objawy dotyczące mięśni ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć ponowne zastosowanie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy zachowaniu ścisłej obserwacji stanu pacjenta.
- Leczenie atorwastatyną należy koniecznie przerwać w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>10 razy powyżej GGN) lub w przypadku wystąpienia lub podejrzenia rabdomiolizy.

#### Jednoczesne leczenie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu takimi jak: silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, posakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone 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 tych wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie należy podawać jednocześnie ze stosowanymi ogólnoustrojowo produktami leczniczymi zawierającymi kwas fusydowy lub przed upływem 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których systematyczne stosowanie kwasu fusydowego uważane jest za niezbędne, leczenie statynami należy przerwać przez cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, bóle i tkliwość.

Leczenie statynami może być ponownie wznowione siedem dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, w których potrzebne jest długotrwałe leczenie kwasem fusydowym, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie Atorvastatin Vitama i kwasu fusydowego należy rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych 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, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi (patrz punkt 4.8).

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, zwłaszcza w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie statynami.

#### Cukrzyca

Niektóre wyniki badań wskazują, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak przeważone zmniejszeniem ryzyka naczyniowego podczas stosowania statyn i z tego względu nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup> pc., zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani pod względem klinicznym i biochemicznym zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Atorvastatin Vitama zawiera lecytynę sojową, patrz punkt 4.3.

Produkt leczniczy Atorvastatin Vitama zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

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, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, takie jak: pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów 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, etc.). W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil and flukonazol) mogą

podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu 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 OATP1B1 w hepatocytach) 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 stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznany i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

#### Inhibitory transportera

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna, letermowir) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątroby na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).

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

#### Gemfibrozyl, pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najniższe dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

#### Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z produktem Atorvastatin Vitama. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy produkt Atorvastatin Vitama i kolestypol podawane były jednocześnie, niż w przypadku, kiedy stosowano tylko jeden produkt.

#### Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania ogólnoustrojowego kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem.

U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo uważa się za konieczne,

leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

#### Kolchicyna

Chociaż badania interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchicyną nie były prowadzone, donoszono o przypadkach miopatii, w przypadku jednoczesnego stosowania atorwastatyny z kolchicyną, dlatego należy zachować ostrożność, w przypadku przepisywania atorwastatyny z kolchicyną.

#### Wpływ atorwastatyny na inne produkty lecznicze stosowane jednocześnie

##### Digoksyna

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

##### Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie produktu Atorvastatin Vitama i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretynodronu i etinyloestradiolu w osoczu.

##### Warfaryna

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków, a czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadko przypadki klinicznie znaczących interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym kumarynę. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

##### Dzieci i młodzież

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

##### Interakcje leków

**Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny**

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>
Tyranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14 do 21 dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	9,4	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy podawać dawki większej niż 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Telaprewir 750 mg, co 8 godzin, 10 dni	20 mg, SD	7,9	



Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc. na dobę, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Glekaprewir 400 mg raz na dobę + pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Lopinawir 400 mg BID lub Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się podawanie mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny większych niż 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.  W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się podawanie mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny większych niż 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5 do 7 dnia, zwiększone do 400 mg BID w 8. dniu), w dniach 4-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID, Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1 400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Nelfinawir 1 250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	
Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 13 dni	10 mg w dawce jednorazowej	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.

Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	1,18	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych oraz monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

& Oznacza stosunek produktów leczniczych (jednoczesnego podawania danego produktu i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii)

# Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5

\* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe

stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego ortohydroksylogowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz 1,3-krotnie AUC dla aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i metabolitów).

\*\* Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8–16 godz. po podaniu dawki. OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych jednocześnie

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy podawany jednocześnie		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Stosunek AUC*	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID, rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1 400 mg BID, przez 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID, rytonawir 100 mg BID, przez 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.

& Oznacza stosunek produktów leczniczych (jednoczesnego podawania danego produktu i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

\* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub żadnym na klirens fenazonu.

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Ciąża

Produkt Atorvastatin Vitama jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadko przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zredukować u płodu poziom miewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć

niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też produkt Atorvastatin Vitama nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem Atorvastatin Vitama powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące produkt Atorvastatin Vitama nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

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

Produkt Atorvastatin Vitama nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

W bazie danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8 755 w grupie atorwastatyny vs. 7 311 w grupie placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

W oparciu o dane z badań klinicznych oraz liczne doświadczenia po wprowadzeniu produktu na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia.

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt.

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

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

Rzadko: neuropatia obwodowa.

#### Zaburzenia oka

Niezbyt często: nieostre widzenie.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szумы uszne.

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

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

Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

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

Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: cholestaza.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców.

Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, zerwanie mięśnia, problemy dotyczące ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ścięgna.

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, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka.

#### Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy >3 razy GGN zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę i wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach

klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK >10 razy GGn wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

### 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, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. 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 i młodzieży 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 częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne.
- Depresja.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: częstość będzie zależna od występowania lub niewystępowania czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup> pc., zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze).

### 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 atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż produkt 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: C10AA05.

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości

(VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz 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.

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%), a także powoduje 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 insulinoniezależną.

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 wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnia procentowa redukcja poziomu LDL-C wyniosła około 20%. Atorwastatynę podawano 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 w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

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

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  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 ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  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 zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% ( $p < 0,0001$ ).

Opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg. Dlatego też 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 główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też, znaczenie kliniczne tych wyników z uwzględnieniem pierwotnej oraz wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

#### Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna:  $n=1538$ ; placebo:  $n=1548$ ) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na 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 spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek  $\geq 55$  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 opracowanym albo dla amlodypiny, albo dla atenololu) i atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ( $n=5168$ ) lub placebo ( $n=5137$ ).

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
CHD zakończona zgonem i MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005



niezakończony zgonem				
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i rewaskularyzacji ogółem	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.  
CHD = choroba wieńcowa; MI = zawał mięśnia sercowego.

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 istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego produktu przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem istotnej 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 ( $\leq 160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $\leq 6,78$  mmol/l ( $\leq 600$  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:

Zdarzenia	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (AMI zakończony lub niezakończony zgonem, niemy MI, zgon z powodu ostrej CHD, niestabilna	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010

dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)				
Zawał mięśnia sercowego (zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony lub niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę 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 wieńcowa; MI = zawał mięśnia sercowego; PTCA = przeszłona angioplastyka wieńcowa.

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

#### Ponowny udar mózgu

W badaniu Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) przebytymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez choroby niedokrwiennej serca (CHD) w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w wieku 21-92 lata (średni wiek: 63 lata), a średnie wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia podstawowego punktu końcowego w postaci udaru mózgu prowadzącego lub nieprowadzącego do zgonu 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 korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Umieralność ze wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia częstości występowania udarów niedokrwiennych (218/2365, 9,2% wobec 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) w porównaniu do placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem krwotocznym (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57) oraz ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem lakunarnym (20/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale zmniejszyło się ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu (79/708 dla

atorwastatyny w porównaniu do 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI; 0,57-1,02). Jest możliwe, że całkowite ryzyko udaru mózgu jest większe u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym umieralność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) w populacji leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w populacji placebo. W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym umieralność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) po leczeniu atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) po zastosowaniu placebo.

### 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 początkowym stężeniem LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Do badania włączono łącznie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku 6–12 lat w stadium 1 w skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku 10–17 lat w stadium  $\geq 2$  w skali Tannera.

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

W tygodniu 2 u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B. U pacjentów, którym podawano dawkę podwójną, 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.

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 atorwastatyną 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 rozgryzania i 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 (+/- SD) wyjściowa wartość LDL-C wynosiła 6,12 (1,26) mmol/l, co w przybliżeniu równe 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, wagę, wskaźnik BMI, stadium rozwoju według skali Tannera, ocenę ogólnego rozwoju i dojrzewania) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych atorwastatyną przez okres trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, wagę 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 = lipoproteina o niskiej gęstości C; HDL-C = lipoproteina o wysokiej gęstości C; 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 wyniosła 207; „**” = Początek badania N dla tego parametru wyniosła 270; „***” = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wyniosła 243; „#” = g/l dla Apo B.						

#### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 10–17 lat

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i dziewcząt po pierwszej miesiączce w wieku 10–17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni i przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę. Przez pierwsze 4 tygodnie podawano dawkę 10 mg atorwastatyny raz na dobę. 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 w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81 – 6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatynę, 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 26 tygodniu (p<0,05) w porównaniu do kolestypolu (N=31).

W badaniu dotyczącym stosowania produktu w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na produkt (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie było prowadzone przez 3 lata: stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

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

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniósła 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 mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2. „Stosowanie u dzieci i młodzieży”).

## **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 produktu 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 orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

#### Wydalenie

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Produkt leczniczy nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

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

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 z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 6–17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium  $\geq 2$  w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania i żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne zmniejszenia stężenia LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć: Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów są różne 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 powodowały znaczących klinicznie różnic we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Zaburzenia czynności nerek: Choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Zaburzenia czynności wątroby: Stężenie atorwastatyny i jej czynnych 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 SLCO1B1: W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób, które nie są nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie zmniejszonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność produktu jest nieznany.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania karcynogennego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania wyższych dawek u myszy (uzyskano  $AUC_{0-24h}$  6-11 razy wyższe niż u ludzi przy zastosowaniu najwyższej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna, jednak w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic wysokich dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz obniżoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie produktu przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane z mlekiem ludzkim.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Mannitol

Kopowidon

Sodu węglan, bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (Grade 50 zawierająca krzemionkę koloidalną, bezwodną i celulozę mikrokrystaliczną)

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (Grade 90 zawierająca krzemionkę koloidalną, bezwodną i celulozę mikrokrystaliczną)

Laktoza jednowodna

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Lecytyna (sojowa)

Guma ksantan

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry:

2 lata

Butelka HDPE:

Nieotwarta: 2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 9 miesięcy

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

**Blister:**

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg (PA/Al/PVC-Al):

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

40 mg, 80 mg (PVC/PE/PVdC-Al):

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

**Butelka HDPE:**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:

Produkt Atorvastatin Vitama, tabletki powlekane jest dostępny w blisterach Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium i w butelkach HDPE z polipropylenowym zamknięciem. Butelka zawiera żel silikonowy jako pochłaniacz wilgoci.

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium jako alternatywny rodzaj opakowania.

Wielkości opakowań:

Blistry: 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 i 500 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE:

30, 90, 100, 200 i 250 tabletek powlekanych (10 mg, 20 mg i 40 mg).

30 i 200 tabletek powlekanych (80 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Vitama S.A.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

23.09.2019 r.