

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.
Każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.
Każda tabletkę powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.
Każda tabletkę powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny w postaci soli wapniowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

10 mg: Biała, obustronnie wypukła, cylindryczna tabletkę z linią dzielącą po jednej stronie i oznakowaniem "AT1" po drugiej stronie.

20 mg: Biała, obustronnie wypukła, cylindryczna tabletkę z linią dzielącą po jednej stronie i oznakowaniem "AT2" po drugiej stronie.

40 mg: Biała, obustronnie wypukła, cylindryczna tabletkę z linią dzielącą po jednej stronie i oznakowaniem "AT4" po drugiej stronie.

80 mg: Biała, obustronnie wypukła, podłużna tabletkę z linią dzielącą po jednej stronie i oznakowaniem "AT8" po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Rozmiary tabletki:

10 mg: 7,0 mm x 3,3 mm ± 0,1 mm.

20 mg: 9,2 mm x 3,9 mm ± 0,1 mm.

40 mg: 11,0 mm x 5,1 mm ± 0,1 mm.

80 mg: 20 mm x 8,8 mm x 5,9 mm ± 5%.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorwastatyna jest wskazana do stosowania jednocześnie z zalecaną dietą, w celu obniżenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu – LDL (LDL-C), apolipoproteiny B lub triglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z pierwotną

hipercholesterolemią, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub mieszaną hiperlipidemią (jak typ II i typ II b wg Fredericksona), gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia jest nieodpowiednia.

Atorwastatyna jest również wskazana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL u dorosłych osób z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie korygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i pozostawać na tej diecie podczas leczenia atorwastatyną.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od początkowych stężeń cholesterolu LDL, celu terapeutycznego oraz odpowiedzi pacjenta.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 80 mg raz na dobę.

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona (mieszana) hiperlipidemia

U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się za pomocą dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Odpowiedź terapeutyczna jest widoczna w ciągu 2 tygodni leczenia, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie, do dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo dawkę zwiększyć do maksymalnej 80 mg na dobę, albo lek wiążący kwasy żółciowe stosować w skojarzeniu z dawką 40 mg atorwastatyny raz na dobę.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

Dawki atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynoszą od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów atorwastatynę należy stosować jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo- naczyniowym

W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg/dobę. W celu uzyskania stężeń (LDL) cholesterolu zgodnych z aktualnymi wytycznymi konieczne może być stosowanie większych dawek.

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, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania atorwastatyny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Atorwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w wieku powyżej 70 lat stosujących lek w zalecanych dawkach, są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Hipercholesterolemia:

Stosowanie u dzieci i młodzieży powinno mieć miejsce wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu populacji pediatrycznej, a pacjentów należy poddawać regularnej ocenie w celu oceny postępu leczenia.

U pacjentów w wieku 10 lat i starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę i może być stopniowo zwiększana do 20 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w zależności od indywidualnej reakcji oraz tolerancji pacjenta pediatrycznego. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży leczonych dawkami większymi niż 20 mg, co odpowiada około 0,5 mg/kg mc. są ograniczone.

Doświadczenie ze stosowaniem u dzieci w wieku od 6 do 10 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Atorwastatyna nie jest wskazana do leczenia pacjentów w wieku poniżej 10 lat.

Dla tej populacji mogą być właściwe inne postaci farmaceutyczne i (lub) inna moc produktu.

Sposób podawania

Produkt Atorvastatin Bluefish jest przeznaczony do stosowania doustnego. Każdą dawkę dobową należy zażyć jednorazowo, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Atorwastatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na atorwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (3 razy przekraczającym górną granicę wartości uznanych za prawidłowe);
- u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem;
- u kobiet w ciąży, karmiących piersią lub u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Próby czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonać u pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjentów, u których zwiększy się aktywność aminotransferaz, należy obserwować do czasu ustąpienia tych nieprawidłowości. Gdyby zwiększenie aktywności aminotransferaz większe niż 3-krotność górnej granicy normy (GGN) utrzymywało się, zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia atorwastatyną (patrz punkt 4.8).

Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Badanie SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu)

W analizie *post-hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (ang. Coronary Heart Disease, CHD), którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), częstość występowania udaru krwotocznego była większa u pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększone ryzyko stwierdzano zwłaszcza u pacjentów, którzy przebyli udar krwotoczny lub zawał (udar) lakunarny przed rozpoczęciem badania. U pacjentów z uprzednim udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym, stosunek ryzyka do korzyści nie jest określony, a potencjalne ryzyko udaru krwotocznego należy starannie rozważyć przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

Działanie na mięśnie szkieletowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rhabdmiolizy.

Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących sytuacjach:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne zaburzenia mięśni w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym;
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia statyną lub fibratem w wywiadzie;
- choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu w wywiadzie;
- u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w zależności od występowania innych czynników ryzyka predysponujących do rhabdmiolizy;
- przypadki, w których może wystąpić zwiększenie aktywności CK, jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym subpopulacje genetyczne (patrz punkt 5.2).

W tych sytuacjach należy dokładnie rozważyć ryzyko związane z leczeniem w stosunku do możliwych korzyści. Zaleca się obserwację kliniczną.

Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (> 5 razy GGN).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub gdy występuje inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ interpretacja wyników może być utrudniona. Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5 razy GGN), należy powtórzyć oznaczenie w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia

- Należy wytłumaczyć pacjentowi znaczenie konieczności natychmiastowego zgłaszania bólu mięśni, kurczów mięśni lub osłabienia ich siły, zwłaszcza, jeśli tym objawom towarzyszy złe samopoczucie i gorączka.
- Jeżeli te objawy występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK i w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (> 5 razy GGN) należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia nawet, jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi ≤ 5 razy GGN.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny, w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie atorwastatyną musi zostać przerwane, jeśli aktywność CK zwiększy się istotnie klinicznie (> 10 razy GGN) lub w przypadku zdiagnozowania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy atorwastatyna jest podawana jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub transportery białek (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem i podobne). Ryzyko miopatii jest zwiększone również podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i gemfibrozylu oraz innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (nie powodującego interakcji) zamiast tych produktów leczniczych.

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

Jeśli podawanie tych produktów leczniczych i atorwastatyny jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z leczenia. Zaleca się zastosowanie u pacjentów niższej dawki maksymalnej atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z lekami, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Dodatkowo, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny oraz zaleca się prowadzenie właściwego monitorowania klinicznego tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atorwastatyny i kwasu fusydowego, w związku z tym podczas leczenia kwasem fusydowym należy rozważyć okresowe przerwanie podawania atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Brak badań rozwojowych produktu dotyczących bezpieczeństwa stosowania w populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, zgłaszano wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Może się ona objawiać

duszością, nieproduktywnym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenia statynami.

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny, jako klasa leków, powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii w stopniu, w którym właściwe jest wdrożenie oficjalnego sposobu postępowania u chorych na cukrzycę. Jednakże, korzyści ze zmniejszenia ryzyka naczyniowego po zastosowaniu statyny przeważają nad ryzykiem rozwoju cukrzycy i dlatego to ryzyko nie powinno być powodem przerwania leczenia statyną. U pacjentów z czynnikami ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować stan kliniczny i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Substancja pomocnicza

Produkt Atorvastatin Bluefish zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych podawanych jednocześnie 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 podawanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka wystąpienia miopatii. To ryzyko może być także zwiększone podczas skojarzonego podawania atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą indukować miopatię, jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 powoduje znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz specyficzne informacje poniżej). Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, niektórych leków przeciwvirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, azatanawiru, indynawiru, darunawiru i podobnych). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i atorwastatyny, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. Zaleca się prowadzenie właściwego monitorowania klinicznego tych pacjentów (patrz Tabela 1).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii zaobserwowano podczas skojarzonego podawania erytromycyny i statyn. Nie przeprowadzono badań interakcji oceniających działanie amiodaronu lub werapamilu na stężenie atorwastatyny. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność CYP3A4, i podawane z atorwastatyną mogą powodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć podanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny oraz zleca się prowadzenie właściwego

monitorowania klinicznego tych pacjentów. Po rozpoczęciu leczenia oraz w trakcie dostosowywania dawki inhibitora zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną pacjenta.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i produktów indukujących cytochrom P450 3A4 (np. efewirenz, ryfampicyna, dziurawiec) może powodować zmienne zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 i hamowanie transportera pobierania hepatocytów OATP1B1), nie zaleca się jednoczesnego podawania atorwastatyny i ryfampicyny, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny było powiązane ze znaczącym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Niemniej jednak, działanie ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znane i, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy uważnie obserwować pacjentów w celu oceny skuteczności leczenia.

Inhibitory transportu

Inhibitory transportu białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać ustrojową ekspozycję na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Nie wiadomo, jak wpływa zahamowanie transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów, należy rozważyć możliwość podania mniejszej dawki oraz zaleca się prowadzenie właściwego monitorowania skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl i pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może czasem powodować wystąpienie incydentów mięśniowych, w tym rabdomiolizy. Ryzyko miopatii indukowanej przez atorwastatynę jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy stosować najmniejszą dawkę atorwastatyny, która pozwoli osiągnąć cel terapeutyczny, i należy właściwie kontrolować pacjentów (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z występowaniem zaburzeń mięśniowych, w tym rabdomiolizy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny ryzyko wystąpienia tych incydentów może być zwiększone. Zaleca się uważne monitorowanie tych pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ulegało zmniejszeniu (o mniej więcej 25%), jeśli kolestypol był podawany razem z atorwastatyną. Jednakże działanie hipolipemizujące było większe, jeśli atorwastatyna i kolestypol były podawane razem, niż kiedy podawano je osobno.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy atorwastatyną i kwasem fusydowym. Podobnie jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zaburzeń mięśniowych, w tym rabdomiolizy, jeśli atorwastatyna była podawana razem z kwasem fusydowym. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Należy uważnie obserwować pacjentów i właściwe może być czasowe przerwanie podawania atorwastatyny.

Wpływ atorwastatyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

Wielokrotne, jednoczesne podawanie digoksyny i 10 mg atorwastatyny powodowało nieznaczne zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Należy uważnie obserwować pacjentów leczonych digoksyną.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężenia noretysteronu i etynyloestradiolu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów otrzymujących leczenie warfaryną przez długi czas, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę powodowało niewielkie zmniejszenie, o mniej więcej 1,7 sekundy, czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni leczenia, a wartość ta powracała do normy w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Chociaż zgłaszano tylko bardzo rzadko przypadki interakcji z lekiem przeciwzakrzepowym o znaczeniu klinicznym, przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy oraz na początku leczenia wystarczająco często wykonywać to badanie w celu zapewnienia, czy nie występują znaczące zmiany czasu protrombinowego. Jeśli zostanie udokumentowane, że czas protrombinowy jest stabilny, zalecane jest dalsze monitorowanie czasu protrombinowego w odstępach właściwych dla pacjentów leczonych lekami p przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny. W przypadku zmiany dawki lub przerwania leczenia atorwastatyną należy powtórzyć taką samą procedurę postępowania. Leczenie atorwastatyną nie jest powiązane z występowaniem krwawienia lub zmianami wartości czasu protrombinowego, jeśli pacjenci nie przyjmują antykoagulantów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Badania interakcji lekowych były przeprowadzone tylko u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży jest nieznany. Powyżej podane interakcje występujące u dorosłych oraz ostrzeżenia należy wziąć pod uwagę podając produkt u dzieci i młodzieży.

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny

Jednocześnie podawane produkty lecznicze oraz ich dawkowanie	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg raz na dobę/pibrentaswir 120 mg raz na dobę, przez 7 dni	10 mg raz na dobę przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Typranawir 500 mg dwa razy na dobę / rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, przez 8 dni (dni od 14 do 21)	40 mg 1. dnia 10 mg 2.dnia	↑ 9,4 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, nie należy podawać dawki większej niż 10 mg na dobę. Zalecana jest obserwacja kliniczna
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stała dawka	10 mg raz na dobę przez 28 dni	↑ 8,7 razy	

			tych pacjentów.
Lopinawir 400 mg dwa razy na dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	20 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 5,9 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się podawanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. Jeśli dawka atorwastatyny jest większa niż 20 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna tych pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę, przez 9 dni	80 mg raz na dobę przez 8 dni	↑ 4,4 razy	
Sakwinawir 400 mg dwa razy na dobę/ rytonawir (300 mg na dobę od 5-7 dnia, zwiększony do 400 mg dwa razy na dobę 8. dnia), przez 5-18 dni, 30 minut po podaniu dawki atorwastatyny	40 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 3,9 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się podawanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. Jeśli dawka atorwastatyny jest większa niż 40 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna tych pacjentów.
Darunawir 300 mg dwa razy na dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 9 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 3,3 razy	
itrakonazol 200 mg raz na dobę, przez 4 dni	40 mg, dawka standardowa	↑ 3,3 razy	
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 2,5 razy	
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 2,3 razy	
Elbaswir 50 mg raz na dobę / grazoprewir 200 mg raz na dobę, przez 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.
Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 28 dni	↑ 1,7 razy [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml raz na dobę*	40 mg, dawka standardowa	↑37%	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas leczenia atorwastatyną.
Diltiazem 240 mg raz na dobę, przez 28 dni	40 mg, dawka standardowa	↑51%	Po rozpoczęciu leczenia lub podczas dostosowywania dawki diltiazemu zaleca się właściwą obserwację kliniczną tych pacjentów.
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka standardowa	↑33% [^]	U tych pacjentów zaleca się stosowanie najmniejszej dawki maksymalnej

			i właściwą obserwację kliniczną.
Amlodypina 10 mg, jednorazowa dawka	80 mg, dawka standardowa	↑18%	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg cztery razy na dobę, przez 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ o mniej niż 1% ^	Brak specjalnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy zawierająca tlenek magnezu i glinu	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ 35% ^	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg raz na dobę, przez 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, przez 7 dni (podawanie jednoczesne)	40 mg, dawka standardowa	↑30%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, podczas leczenia skojarzonego atorwastatyną i ryfampicyną zaleca się obserwację kliniczną.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, przez 5 dni (dawki podawane osobno)	40 mg, dawka standardowa	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	40 mg, dawka standardowa	↓ 35%	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i obserwację kliniczną pacjentów.
Fenofibrat 160 mg raz na dobę, przez 7 dni	40 mg, dawka standardowa	↑3%	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i obserwację kliniczną pacjentów.

& Dane podane jako ↑ x-razy reprezentują prosty wskaźnik pomiędzy podawaniem jednoczesnym i podaniem samej atorwastatyny (np. ↑ 1 raz = bez zmian). Dane podane jako % reprezentują względną różnicę w stosunku do samej atorwastatyny (np. 0% = bez zmian).

W celu oceny znaczenia klinicznego – patrz punkty 4.4 oraz 4.5.

* Zawiera jedną lub więcej komponent, które powodują zahamowanie CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP3A4. Spożycie jednej szklanki 240 ml soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie AUC o 20,4% czynnego ortohydroksylowego metabolitu. Spożycie dużej ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny i AUC czynnych substancji (atorwastatyny i metabolitów) 2,5 razy.

^ Odpowiada całkowitej aktywności atorwastatyny.

Zwiększenie oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na właściwości farmakokinetyczne innych, jednocześnie podawanych, produktów leczniczych

Atorwastatyna i jej dawkowanie	Jednocześnie podawane produkty lecznicze		
	Produkt leczniczy / dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg raz na dobę przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg raz na dobę, przez 20 dni	↑15%	Pacjentów leczonych digoksyną należy właściwie monitorować.
40 mg raz na dobę przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne raz na dobę, przez 2 miesiące - noretysteron 1 mg	↑28% ↑19%	Brak specjalnych zaleceń.

	- etynyloestradiol 35 µg		
80 mg raz na dobę przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg, dawka standardowa	↑3%	Brak specjalnych zaleceń.

& Dane podane jako % reprezentują względną różnicę w stosunku do samej atorwastatyny (np. 0% = bez zmian).

* Jednoczesowe podawanie wielu dawek atorwastatyny i fenazonu powodowało niewielkie lub niewykrywalne działanie na klirens fenazonu.

Zwiększenie oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu podczas ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atorwastatyny u kobiet w ciąży. Zgłoszono rzadko przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania przedkliniczne u zwierząt wykazały toksyczość reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

Podawanie atorwastatyny matce może zmniejszyć zawartość kwasu miewalonowego u płodu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Stwardnienie naczyń jest chorobą przewlekłą i przerwanie podawania podczas ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko powiązane ze zwiększonym stężeniem cholesterolu.

Z tego powodu, atorwastatyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży, podejmujących próbę zajścia w ciążę lub podejrzewanych, że mogą być w ciąży. Leczenie atorwastatyną należy przerwać na okres ciąży lub do czasu, kiedy jest potwierdzone, że kobieta nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów, stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów jest podobne jak w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na potencjalne działania niepożądane, kobiety przyjmujące atorwastatynę nie powinny karmić piersią dzieci (patrz punkt 5.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach u zwierząt atorwastatyna nie wpływała na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach z zastosowaniem atorwastatyny kontrolowanych placebo obejmujących 16 066 (8755 Lipitor wobec 7311 placebo) pacjentów leczonych przez średni okres 53 tygodni, 5,2% pacjentów leczonych atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, w porównaniu do 4% otrzymujących placebo.

W oparciu o dane z badań klinicznych i rozległe doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tabeli poniżej podano profil działań niepożądanych dla produktu Atorvastatin Bluefish.

Szacowana częstość działań niepożądanych została uszeregowana zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: 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, hipostezja, zaburzenia smaku, niepamięć.

Rzadko: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zamazane 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 z oddawaniem gazów, dyspepsja, nudności, biegunka.

Niezbyt często: wymioty, ból nadbrzusza i podbrzusza, odbijanie się, zapalenie trzustki.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: łysienie, hiper- lub hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: żółtaczka zastoinowa.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka skórna, świąd, łysienie.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, męczliwość mięśni.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, tendinopatia, czasem powikłana przerwaniem ścięgna.

Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny

Częstość nieznana: immunoależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka.

Badania laboratoryjne

Często: nieprawidłowe badania czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej.

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Te zmiany były najczęściej niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania terapii. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy) występowało u 0,8% pacjentów leczonych atorwastatyną. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijające u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) (ponad 3-krotnie niż górna granica normy) obserwowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, a te obserwacje są podobne jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Ponad 10-krotne zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Baza danych klinicznych dotycząca bezpieczeństwa stosowania obejmuje 249 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymywali atorwastatynę, a wśród tej grupy 7 pacjentów było w wieku <6 lat, 14 pacjentów było w wieku od 6 do 9 lat, a 228 – w wieku od 10 do 17 lat.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha.

Badania laboratoryjne

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej.

W oparciu o dostępne dane, można się spodziewać, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będzie podobna jak u dorosłych pacjentów. Obecne doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa podczas długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone.

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne,
- depresja,
- wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),

- cukrzyca: częstość występowania będzie zależała od tego, czy występują lub nie czynniki ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, 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 181 C, 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 dostępne swoiste leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Należy oznaczyć parametry czynności wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza, nie należy się spodziewać, aby hemodializa znacząco zwiększyła klirens atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA; kod ATC: C 10 AA 05

Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny VLDL (ang. Very Low Density Lipoproteins) i uwalniane do krwi w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteina o małej gęstości (LDL) powstaje z VLDL i katabolizowana jest głównie za pośrednictwem receptora o dużym powinowactwie do LDL (receptor LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i następnie syntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zwiększa także liczbę receptorów wątrobowych LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co powoduje polepszenie wychwytu i katabolizmu LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna powoduje 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, populacja pacjentów, która zazwyczaj nie reaguje na leczenie produktami zmniejszającymi stężenie lipidów.

W badaniu zależności odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30%-46%), cholesterolu LDL (o 41%-61%), apolipoproteiny B (o 34%-50%) i triglicerydów (o 14%-33%), ale powoduje zwiększenie, w różnym stopniu, stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną, postaciami hipercholesterolemii nieuwarunkowanymi rodzinnie i mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

W trwającym 8 tygodni, otwartym badaniu typu „compassionate-use” z możliwością wydłużenia okresu obserwacji, wzięło udział 335 pacjentów, wśród których zidentyfikowano 89 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. U tych 89 pacjentów, średnie zmniejszenie cholesterolu-LDL wynosiło około 20%. Atorwastatyna była podawana w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL) 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, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

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

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

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

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano działania intensywnego zmniejszania stężenia lipidów na główne, sercowo-naczyniowe punkty końcowe. W związku z tym, znaczenie kliniczne wyników tego badania w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest nieznane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę

wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca 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 progu 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 podwójnie ślepą próbą ASCOT-LLA (ang. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40 - 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C > 6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) i atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=5168$) lub placebo ($n=5137$).

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiało się następująco:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa (CHD) i niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (MI)	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Całkowita liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych i zabiegów rewaskularyzacji	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.

CHD, ang. coronary heart disease = choroba wieńcowa; MI, ang. myocardial infarction = zawał mięśnia sercowego.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych uległy znamiennej zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, $p=0,17$; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną i 82 w grupie placebo, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na małą 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), ale różnice nie były statystycznie istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszyło się w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], ale nie u 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 z podwójnie ślepa próbą u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=1428$), albo placebo ($n=1410$) przez okres obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiało się następująco:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego (AMI), niemy zawał mięśnia sercowego (MI), zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej (CHD), niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,001
Zawał mięśnia	42%	38 vs. 64	1,9%	0,007

sercowego (MI) (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego (AMI), niemy zawał mięśnia sercowego (MI))				
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lata.

AMI, ang. acute myocardial infarction = ostry zawał mięśnia sercowego; CABG, ang. coronary artery bypass graft = pomostowanie aortalno-wieńcowe; CHD, ang. coronary heart disease = choroba wieńcowa; MI, ang. myocardial infarction = zawał mięśnia sercowego; PTCA, ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty = przezskórna angioplastyka wieńcowa.

Nie występowały różnice w skuteczności leczenia ze względu na płeć pacjentów, wiek lub początkową wartość stężenia cholesterolu LDL. Korzystny trend obserwowano w odniesieniu do wskaźnika umieralności (82 zgony w grupie placebo wobec 61 zgonów w grupie atorwastatyny, $p=0,0592$).

Nawrót udaru mózgu

Wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg lub placebo na częstość występowania udaru mózgu oceniano w badaniu SPARCL (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) u 4731 pacjentów, którzy w czasie poprzednich 6 miesięcy przeżyli udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA) i nie stwierdzano u nich choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie (CHD). Wśród pacjentów 60% stanowili mężczyźni, ich wiek wynosił 21-92 lat (średnio 63 lata), a średnie początkowe stężenie cholesterolu wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). U pacjentów leczonych atorwastatyną średnie stężenie cholesterolu LDL podczas leczenia wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a u pacjentów otrzymujących placebo - 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Atorwastatyna w dawce 80 mg w porównaniu do placebo powodowała zmniejszenie ryzyka pierwszorzędnego punktu końcowego wyrażonego jako udar mózgu zakończony zgonem lub niezakończony zgonem o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ lub 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ po dostosowaniu do wartości wyjściowych). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn dla atorwastatyny wynosiła 9,1% (216/2365) wobec 8,9% (211/2366) w przypadku placebo.

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

Ryzyko udaru krwotocznego mózgu było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przeżytym wcześniej udarze krwotocznego mózgu (7/45 w przypadku atorwastatyny wobec 2/48 w przypadku placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego było podobne w obu grupach (3/45 w grupie atorwastatyny wobec 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów włączonych do badania, którzy przystępowali do badania po przeżytym udarze lakunarnym (20/708 w grupie atorwastatyny vs. 4/701

w grupie placebo; HR 4,99; CI 95%, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwinnego było u tych pacjentów zmniejszone (79/708 w grupie atorwastatyny vs. 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; CI 95%, 0,57-1,02). Możliwe, że netto ryzyko udaru jest zwiększone u pacjentów po przebytych udarach lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatinę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny vs. 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przebytych udarach krwotocznym. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny vs. 9,1% (64/701) dla placebo w podgrupie pacjentów po przebytych zawałach lakunarnym.

Dzieci i młodzież

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat

W trwającym 8 tygodni otwartym badaniu oceniano właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz bezpieczeństwo stosowania oraz tolerancję leczenia atorwastatiną u dzieci i młodzieży z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii i wyjściowym stężeniem cholesterolu-LDL ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A obejmowała 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i stopniu 1 wg Tannera. Kohorta B obejmowała 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat i stopniu wg Tannera ≥ 2 .

W kohorcie A początkowa dawka atorwastatyny w postaci tabletek do żucia wynosiła 5 mg na dobę, kohorcie B – 10 mg na dobę. Dozwolone było podwojenie dawki atorwastatyny, jeśli u pacjenta nie osiągnięto w 4. tygodniu docelowej wartości stężenia cholesterolu-LDL $< 3,35$ mmol/l, a atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości cholesterolu-LDL, całkowitego cholesterolu, cholesterolu VLDL kohorcie apolipoproteiny ulegały zmniejszeniu po 2. tygodniu leczenia. U pacjentów, u których podwojono dawkę atorwastatyny, obserwowano dodatkowe zmniejszenie tych wartości już w 2. tygodniu leczenia, podczas pierwszej wizyty po zwiększeniu dawki. Średnie zmniejszenie wyrażone procentowo w odniesieniu do parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego czy pacjent otrzymywał zwykłą czy podwojoną dawkę. W 8. tygodniu procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej cholesterolu-LDL oraz całkowitego cholesterolu wynosiła odpowiednio średnio 40% i 30%, w całym zakresie dawkowania.

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u pacjentów pediatrycznych w wieku 10-17 lat

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, z następującą dalej otwartą fazą obserwacji, w którym uczestniczyło 187 chłopców oraz dziewcząt po pierwszej miesiączce w wieku od 10 do 17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielano losowo do grupy otrzymującej atorwastatinę (n=140) lub placebo (47) przez 26 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatinę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, i następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie cholesterolu-LDL wynosiło $> 3,36$ mmol/l. Podawanie atorwastatyny powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas zaślepionej fazy badania, która trwała 26 tygodni. Średnia wartość cholesterolu-LDL osiągnięta podczas leczenia atorwastatiną wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l), w porównaniu do grupy placebo, gdzie wynosiło 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l). Dodatkowe badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej, które porównywało leczenie atorwastatiną i kolestypolem u pacjentów z hipercholesterolemią w wieku od 10 do 18 lat wykazało, że w 26 tygodniu leczenie atorwastatiną (n=25) powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL w porównaniu do grupy kolestypolu (n=31).

Badanie typu indywidualnego stosowania (compassionate use) przeprowadzono u 46 pacjentów pediatrycznych z ciężką hipercholesterolemią (w tym z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią), którzy byli leczeni atorwastatiną w dawce zwiększanej w zależności od

odpowiedzi na leczenie (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie trwało 3 lata: zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL wynosiło 36%.

Nie ustalono skuteczności długoterminowego leczenia atorwastatyną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) wprowadziła obowiązek przedstawiania wyników badań dotyczących stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do 6 lat, leczonych z powodu heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii oraz dotyczących dzieci w wieku od 0 do 18 lat, leczonych z powodu homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, mieszanej hipercholesterolemii i pierwotnej hipercholesterolemii, a także badań dotyczących zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2, informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym atorwastatyna wchłania się szybko; maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu z roztworem doustnym. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność przypuszczalnie jest wynikiem klirensu leku w błonie śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiego metabolizmu w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Obok innych szlaków metabolicznych, te związki są następnie metabolizowane na drodze glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego reduktazę HMG-CoA w krążeniu przypisuje się czynnym metabolitom.

Wydalenie

Po przemianach metabolicznych w wątrobie i poza wątrobą, atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny z osocza człowieka wynosi około 14 godzin. Z powodu współdziałania czynnych metabolitów okres półtrwania aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 20-30 godzin.

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.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, jednak wpływ na lipidy krwi jest porównywalny w obu grupach.

Dzieci i młodzież: w otwartym badaniu, które trwało 8 tygodni, pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (wiek 6-17 lat) zakwalifikowanych jako stopień wg Tannera 1 (n=15) oraz stopień wg Tannera 2 (n=24), i z wyjściowym stężeniem cholesterolu-LDL ≥ 4 mmol/l leczono atorwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg w postaci tabletek do żucia, lub atorwastatyną w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg raz na dobę. Masa ciała była jedyną zmienną objaśniającą w modelu farmakokinetycznym populacji atorwastatyny. Klirens wykazany po podaniu doustnym atorwastatyny u pacjentów pediatrycznych był podobny jak u osób dorosłych, jeśli był on dostosowany allometrycznie do masy ciała. W odniesieniu do atorwastatyny i jej ortohydroksymetabolitu obserwowano spójne zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL i całkowitego cholesterolu.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych 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 mają żadnego znaczenia klinicznego, a różnice w działaniu na lipidy krwi u kobiet i mężczyzn są nieistotne.

Zaburzenia czynności nerek: zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu oraz na skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

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 (Child-Pugh B).

Polimorfizm SLOC1B1: w wychwyty wątrobowy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny jest włączone białko transportowe OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem w obrębie SLOC1B, występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może powodować zwiększenie ryzyka rhabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w zakresie genu OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) jest powiązany z 2,4 razy większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) w porównaniu do osób bez tej odmiany genotypu (c.521TT). U tych pacjentów jest też możliwe zmniejszenie wychwyty wątrobowego atorwastatyny. Nie są znane możliwe konsekwencje dotyczące skuteczności leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W zestawie 4 testów *in vitro* oraz 1 teście *in vivo*, nie wykazano właściwości mutagennych i klastogennych atorwastatyny. W badaniach u szczurów atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego, ale duże dawki podawane myszom (powodujące 6-12-krotne zwiększenie AUC_{0-24h} występujące u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków komórek wątroby u samców i raka komórek wątroby u samic.

Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionu lub płodu. U szczurów, królików oraz psów, podawanie atorwastatyny nie wpływało na płodność i nie miało działania teratogenne, jednak, podczas podawania dawek toksycznych dla samic u szczurów i królików, obserwowano toksyczność płodową. Po ekspozycji ciężarnych samic na duże dawki atorwastatyny obserwowano opóźnienie rozwoju urodzonego potomstwa oraz zmniejszenie ich przeżywalności. U szczurów, transport substancji przez łożysko jest ewidentny. Stężenie atorwastatyny w osoczu u szczurów jest podobne jak w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E 470b)

Sodu laurylosiarczan

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Butylohydroksyanizol (E 320)

Krospowidon (E 1202)

Sodu wodorowęglan (E 500)

Sinespum (sacharoza, sorbitolu trójstearynian, stearynian PEG-40, dimetykon 400, krzemionka, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol)

Otoczka

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/aluminium.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atorvastatin Bluefish, 10 mg: Pozwolenie nr: 18490

Atorvastatin Bluefish, 20 mg: Pozwolenie nr: 18491

Atorvastatin Bluefish, 40 mg: Pozwolenie nr: 18492

Atorvastatin Bluefish, 80 mg: Pozwolenie nr: 18493

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.06.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.07.2019