

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatinum 123ratio, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Atorvastatinum 123ratio to białe lub prawie białe, eliptyczne, dwuwypukłe i gładkie tabletki powlekane. Wymiary każdej tabletki to w przybliżeniu 9,7 mm x 5,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorvastatinum 123ratio jest stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu (total-C), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

Atorvastatinum 123ratio jest również stosowana 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 taka terapia jest niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Atorvastatinum 123ratio jest stosowane w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1) oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia atorwastatyną.

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

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

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

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).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Hypercholesterolaemia:

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

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

Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są 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.

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Atorwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji. (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 podawania leku, należy wykonywać badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość GGN zalecane jest zredukowanie dawki lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Atorvastatinum 123ratio pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Profilaktyka udarów mózgu poprzez radykalne obniżenie stężenia cholesterolu (SPARCL)

W analizie *post hoc* podtypów udaru u pacjentów bez choroby wieńcowej (ang. *coronary heart disease* CHD), u których wystąpił w ostatnim czasie udar lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w przypadku pacjentów, którym podawano 80 mg atorwastatyny w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko zaobserwowano głównie u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem krwotocznym lub zatokowym mózgu, przed przystąpieniem do badania. U pacjentów z krwotocznym lub zatokowym udarem mózgu w wywiadzie, stosunek ryzyka do korzyści w przypadku przyjmowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a potencjalne ryzyko udaru krwotocznego należy starannie rozważyć przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

Przed leczeniem

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

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

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

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

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy 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

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

Równoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory enzymu CYP3A4 lub białka transportowe (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdina, stiripentol, ketokonazol, worikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitory proteazy HIV włączając rytonawir, lopinawir, atazanawir, indinawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może również wzrosnąć przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozilu 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. O ile to możliwe, należy zamiast tych leków stosować alternatywne terapie nie wywołujące interakcji z tymi produktami leczniczymi.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie powyższych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy wnikliwie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści wynikających z równoczesnego leczenia. U pacjentów otrzymujących inne leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć

zastosowanie mniejszej początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi kwas fusydowy ani w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym również przypadki śmiertelne) (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia mięśni, bólu i tklivości należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Leczenie statynami może być ponownie rozpoczęte siedem dni po przyjęciu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych przypadkach, gdy konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład, w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego należy rozważać tylko w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

Istnieje możliwość, że przyjmowanie statyn powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi oraz, u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, może powodować hiperglikemię, wówczas wskazana jest odpowiednia opieka cukrzycowa. Niemniej jednak ryzyko cukrzycy jest niwelowane przez wpływ statyn na zmniejszenie możliwości wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i dlatego nie powinno być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol / l, BMI > 30kg/m², podwyższony poziom trój glicerydów, nadciśnienie) powinni być monitorowani zarówno klinicznie i biochemicznie zgodnie z krajowymi wytycznymi.

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).

Atorvastatinum 123ratio zawiera sód. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równocześnie podawanych leków na atorwastatynę

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

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i informacje poniżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, stiripentolu, ketokonazolu, worikonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indinawir, darunawir, itd.). W przypadkach, gdzie równoczesne podawanie tych leków z atorwastatyną jest nieuniknione należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej i początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz Tabela 1).

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

Induktory CYP3A4

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

Inhibitory transportu

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

Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego

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

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z poważnymi uszkodzeniami mięśni, w tym rabdomiolizą. W związku z tym, jednoczesne stosowanie ezetymibu i atorwastatyny może powodować wzrost takiego ryzyka.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów było mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74) gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowany był tylko jeden lek.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy może być zwiększone przy jednoczesnym stosowaniu ogólnoustrojowego kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy jest to reakcja farmakodynamiczna i (lub) farmakokinetyczna) nie jest jeszcze poznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy jednocześnie ze statynami.

U pacjentów, u których stosowanie systemowego kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. **Patrz punkt 4.4.**

Kolchicyna

Chociaż badania interakcji atorwastatyny i kolchicyny nie zostały przeprowadzone, przypadki miopatii były zgłaszane podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z kolchicyną i należy zachować ostrożność przy przepisywaniu atorwastatyny jednocześnie z kolchicyną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane leki

Digoksyna

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów przewlekłe leczonych warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego (o ok. 1,7 sekundy) podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki klinicznie znamiennej interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi. Nie mniej jednak, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem stosowania atorwastatyny, jak i odpowiednio często w początkowym okresie jej podawania, aby upewnić się, że nie występują istotne zmiany w jego wartości. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go oceniać z częstością, jaka jest zalecana w okresie stosowania pochodnych kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki atorwastatyny lub jej odstawienia. Atorwastatyna nie wywoływała krwawienia lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

Dzieci i młodzież

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

Interakcje leków

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

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg OD/ Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi

			zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Typranawir 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 przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8h, 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	
Elbaswir 50 mg OD/ Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Lopinawir 400 mg BID /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 przekraczających 20 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	W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się podawanie mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
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	Brak specjalnych zaleceń.

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 2 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 (równoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego 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	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i kliniczne monitorowanie tych pacjentów. Dawka atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem nie powinna przekraczać dawki dobowej

			20 mg.
--	--	--	--------

- & Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku 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. Wypicie 240 mL soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i metabolitów) o 1,3 razy.
- ** 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 innych leków stosowanych 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 - noretindron 1 mg - etynyloestradiol 35 ug	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, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.

- & Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku 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 powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia (patrz punkt 4.3).

Ciąża

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

Leczenie w okresie ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, atorwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie atorwastatyną należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży. (patrz punkt 4.3.)

Laktacja

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częste: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadkie: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Częste: reakcje alergiczne

Bardzo rzadkie: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste: hiperglikemia

Niezbyt częste: hipoglikemia, przyrost masy ciała, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt częste: koszmary senne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: ból głowy
Niezbyst częste: zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, niepamięć
Rzadkie: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka:

Niezbyst częste: nieostre widzenie
Rzadkie: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyst częste: szумы uszne
Bardzo rzadkie: utrata słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka
Niezbyst częste: wymioty, bóle nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyst częste: zapalenie wątroby
Rzadkie: cholestaza
Bardzo rzadkie: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyst częste: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie
Rzadkie: wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy), dermatoza pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częste: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców
Niezbyst częste: ból szyi, zmęczenie mięśni
Rzadkie: miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, zerwanie mięśni, schorzenia ścięgien, czasem złożone na skutek zerwania ścięgna
Bardzo rzadkie: zespół toczniopodobny
Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i gruczołów piersiowych

Bardzo rzadkie: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyst częste: złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki naczynioruchowe obwodowe, zmęczenie, gorączka.

Badania

Częste: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi
Niezbyst częste: obecność białych krwinek w moczu

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w innych badaniach klinicznych dla inhibitorów 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 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,
- wyjątkowo przypadki śródmiąższowej choroby płuc głównie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),
- cukrzyca. Częstość występowania cukrzycy zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol / l, BMI > 30kg/m², podniesiony poziom trójglicerydów, 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. Jeżeli dojdzie do przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA;
Kod ATC: C10A A05.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą 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 udziału w wieloośrodkowym, 8-tygodniowym, otwartym badaniu z zastosowaniem niezarejestrowanego leku (tzw. badanie *compassionate-use*) z opcjonalnym rozszerzeniem fazy badania, włączono 335 pacjentów, spośród których u 89 zdiagnozowano homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. W grupie 89 pacjentów, średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wynosiło około 20%. W badaniu atorwastatyna podawana była w dawkach do 80 mg na dobę.

Miażdżycy

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

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Skuteczność atorwastatyny w porównaniu do skuteczności prawastatyny, okazała się statystycznie znamienne.

($p=0,02$). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (np. konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną, stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) do wartości wynoszącej średnio $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$), a w grupie leczonej prawastatyną, stężenie LDL-C zostało zmniejszone z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). Ponadto, 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%, $p<0,0001$). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna o 5,6%, $p=$ nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił 5,2% ($p<0,0001$).

Ponieważ wyniki badań uzyskano dla dawki 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki leku.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

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

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL, poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3 086 pacjentów (atorwastatyna $n=1\ 538$; placebo $n=1\ 548$) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę wydłużało czas do wystąpienia złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone pomyślną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagają hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka o 16% ($p=0,048$). Działanie to było spowodowane głównie 26% zmniejszeniem częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). Poziom znamienności statystycznej nie został osiągnięty w żadnym z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych (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 $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (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, $\text{TC:HDL-C} > 6$, chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano na wysokie.

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

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

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamienemu 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 niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wieloośrodkowym, 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 ≤ 4,14 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym ≤ 6,78 mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo- naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego AMI, niemy zawał mięśnia sercowego MI, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG,	37%	83 v. 127	3,2%	0,0010

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)				
MI (zakończony lub niezakończony zgonem AMI, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

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

AMI = ostry zawał mięśnia sercowego; CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, CHD = choroba niedokrwienna serca; MI = zawał mięśnia sercowego PTCA = przezskórna angioplastyka wieńcowa.

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

Nawracający udar mózgu

W badaniu Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), badano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu u 4 731 pacjentów po przebytych udarze lub przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy bez choroby wieńcowej w wywiadzie. Wśród pacjentów 60% stanowili mężczyźni, wiek uczestników badania wynosił od 21-92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie wyjściowe stężenie LDL było równe 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Średnia wartość LDL-C wynosiła 73 mg/dL (1,9 mmol/L) podczas leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dL (3,3 mmol/L) w grupie otrzymującej placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 lat.

Atorwastatyna w dawce 80 mg obniżała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego, zakończonego lub nie zakończonego zgonem udaru 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 skorygowaniu o wartości wyjściowe) w porównaniu z placebo. Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z 8,9% (211/2,366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc*, atorwastatyna w dawce 80 mg obniżała częstość występowania udarów niedokrwiennych (218/2365, 9,2% w por. z 274/2366, 11,6%, p=0,01) oraz zwiększała częstość występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% w por. z 33/2366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu z placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego wzrastało u pacjentów, u których w momencie zakwalifikowania do badania występował wcześniejszy udar krwotoczny w wywiadzie (7/45 dla atorwastatyny oraz 2/48 dla placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko udaru niedokrwiennego było zbliżone w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny w por. z 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego wzrastało u pacjentów, u których w momencie zakwalifikowania do badania występował wcześniejszy udar zatokowy w wywiadzie (20/708 dla atorwastatyny w por. z 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale jednocześnie ryzyko udaru niedokrwiennego obniżało się u tych pacjentów (79/708 dla atorwastatyny w por. z 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe jest, że współczynnik netto ryzyka wystąpienia udaru jest podwyższony u pacjentów z przebytych udarem zatokowym, którym podawana jest atorwastatyna w dawce 80 mg/dobę.

Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 15,6% (7/45) dla atorwastatyny w por. z 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów z przebytych udarem krwotocznym. Śmiertelność z wszystkich przyczyn wyniosła 10,9% (77/708) dla atorwastatyny w por. z 9,1% (64/701) w podgrupie pacjentów z przebytych udarem zatokowym.

Dzieci i młodzież

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 6-17 lat

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

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

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

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 ≥ 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.

TABELA 3 Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)

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 10-17lat

W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym nastąpiła faza otwarta obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesiączkujących dziewcząt w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników badania przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatinę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Następnie wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatinę przez kolejne 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie atorwastatinę podawano w dawce 10 mg (raz na dobę), a jeśli stężenie LDL-C wynosiło > 3,36 mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg. Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatina znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL-C wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie atorwastatyny, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu.

Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja

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

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.

Inne szczególne grupy pacjentów:

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

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 4 testach przeprowadzonych *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych. Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Stosowanie wysokich dawek atorwastatyny u myszy (skutkujące 6-11-krotnie wyższym narażeniem ogólnoustrojowym w przeliczeniu na $AUC_{(0-24h)}$ osiąganym u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki) skutkowało występowaniem gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka i płodu. Atorwastatyna stosowana u szczurów, królików i psów nie wykazywała wpływu na płodność, ani działania teratogenne, jednak stosowanie dawek toksycznych dla matki wiązało się z działaniem toksycznym u szczurów i królików. Rozwój potomstwa u szczurów był opóźniony i zmniejszała się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa matek, którym podawano wysokie dawki atorwastatyny. Wykazano, że u szczurów atorwastatyna przenika przez barierę łożyskową. U szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu atorwastatyny i jej metabolitów do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu węglan

Maltoza

Kroksarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Trietylu cytrynian

Polisorbat 80

Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w pudełku tekturowym.

Atorvastatinum 123ratio jest dostępny w opakowaniach po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 200 tabletek.

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości z polipropylenową nakrętką wyposażoną w komorę na środek osuszający, w pudełku tekturowym.

Atorvastatinum 123ratio dostępny jest w opakowaniach po 50 i 100 tabletek oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 100 tabletek (2 butelki po 50 tabletek).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

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

17894

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.08.2019 r.