

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tulip 40 mg, tabletki powlekane

Tulip 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tulip 40 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 103,6 mg laktozy jednowodnej.

Tulip 80 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 207,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tulip 40 mg

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym symbolem „A 40” po jednej stronie i krzyżowym nacięciem ułatwiającym przełamywanie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tulip 80 mg

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym symbolem „A 80” po jednej stronie i krzyżowym nacięciem ułatwiającym przełamywanie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Tulip jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym z hipercholesterolemią rodzinną (wariant heterozygotyczny) lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia jest niewystarczająca.

Tulip jest również wskazany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u dorosłych z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, jako uzupełnienie innych metod

leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tulip pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i pozostawać na tej diecie w trakcie leczenia.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od początkowych stężeń LDL-C, celu terapeutycznego i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się produktem Tulip w dawce 10 mg raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczna staje się widoczna w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Odpowiedź ta utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna

Dawka początkowa produktu Tulip wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie i zwiększać co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można albo zwiększyć do maksimum 80 mg na dobę, albo zastosować atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę razem z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Ilość dostępnych danych jest ograniczona (patrz punkt 5.1).

Dawka atorwastatyny u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną wynosi od 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub w przypadku, gdy takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

W badaniach profilaktyki pierwotnej stosowano dawkę 10 mg/dobę. W celu osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL zgodnych z aktualnymi wytycznymi może być konieczne podawanie większych dawek.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki atorwastatyny nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Tulip należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie produktu Tulip jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanych dawek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia

Stosowanie produktu leczniczego w populacji pediatrycznej powinno być prowadzone tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży. Stan pacjentów należy poddawać systematycznej weryfikacji w celu oceny postępów leczenia.

U pacjentów w wieku 10 lat i starszych z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę, biorąc pod uwagę reakcję pacjenta na leczenie i tolerancję. Dawki należy dostosowywać indywidualnie do zaleczonego celu terapii.

Modyfikację dawki należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę uzasadniają dane z badania u dorosłych oraz ograniczone dane kliniczne z badań przeprowadzonych u dzieci z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Istnieją ograniczone dane z otwartych badań, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku od 6 do 10 lat z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat nie jest wskazane. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Dla pacjentów tej grupy wiekowej bardziej odpowiednie mogą być produkty lecznicze w innej postaci farmaceutycznej i (lub) w innej mocy.

Sposób stosowania

Tulip przeznaczony jest do podawania doustnego. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się naraz; można ją podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Tulip jest przeciwwskazane u pacjentów:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

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 utrzymywało się, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Tulip (patrz punkt 4.8).

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

Badanie SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu)

Analiza *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), wykazała częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie, która rozpoczęła przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko notowano zwłaszcza u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym przed badaniem. U pacjentów z uprzednim udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę nie jest określony, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy, IMNM), występującej podczas lub po zakończeniu leczenia niektórymi statynami. Jej klinicznymi objawami są: utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które nie ustępuje mimo zaprzestania stosowania statyny, obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG-CoA i poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Tulip. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Przed leczeniem

Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. Aktywność kinazy kreatynowej należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących sytuacjach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne zaburzenia mięśni w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia statyną lub fibratem w wywiadzie
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu
- podeszły wiek (>70 lat). Konieczność pomiaru aktywności CK należy rozważyć w zależności od występowania innych czynników predysponujących do rabdomiolizy.
- możliwość zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (tj. interakcje – patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w stosunku do możliwych korzyści. Zalecana jest także obserwacja stanu klinicznego.

Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli występuje jakakolwiek wiarygodna alternatywna przyczyna zwiększonej aktywności CK, gdyż interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania bólów mięśniowych, kurczy lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest istotnie zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi $\leq 5 \times \text{GGN}$.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie atorwastatyną trzeba przerwać, jeśli aktywność CK zwiększy się znacząco klinicznie ($>10 \times \text{GGN}$) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy atorwastatyna stosowana jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu, takimi jak silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledypaswir z sofosbuwirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych wyżej.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie wymienionych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyść i ryzyko skojarzonego leczenia. U pacjentów, którzy otrzymują inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w razie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym w postaci do podawania ogólnego ani w ciągu 7 dni od jego odstawienia. Jeśli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, na czas jego stosowania należy wstrzymać podawanie statyn. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zwrócił się o pomoc medyczną.

Leczenie statynami można wznowić po 7 dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego.

Wyjątkowo, gdy konieczne jest długotrwałe stosowanie kwasu fusydowego (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego należy rozważyć tylko na podstawie oceny poszczególnych przypadków i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Dzieci i młodzież

Podczas 3-letniego badania oceniającego ogólne dojrzewanie i rozwój, dojrzewanie płciowe wg skali Tannera i pomiary wzrostu oraz masy ciała nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu atorwastatyny na wzrastanie i dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza długotrwałego, opisywano wyjątkowe przypadki

choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny (jako klasa leków) zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą wdrożenia formalnego leczenia. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono stanowić podstawy do przerwania leczenia statynami. Należy monitorować stan kliniczny pacjentów obarczonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) i kontrolować u nich wartości parametrów biochemicznych, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Tulip zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Tulip zawiera laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko takie może również wiązać się z jednoczesnym stosowaniem atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywoływać miopatię, tj. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje niżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itp.). Jeśli leczenie skojarzone atorwastatyną i wymienionymi produktami leczniczymi jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że amiodaron i werapamil hamują aktywność CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atorwastatyną może spowodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej

maksymalnej dawki atorwastatyny i odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Obserwacja stanu klinicznego pacjenta zalecana jest po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (tj. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Na skutek podwójnego mechanizmu interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny, gdyż opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany, więc jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy u pacjentów uważnie monitorować skuteczność leczenia.

Inhibitory transportera

Inhibitory białek transportujących mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie przemian atorwastatyny w ustroju, tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP co prowadzi do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na ekspozycję na atorwastatynę w hepatocytach nie jest znany. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

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

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego leczenia, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny konieczną do osiągnięcia celu leczniczego i odpowiednio monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może się zatem zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (współczynnik stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednak wpływ hipolipemizujący był większy, gdy oba leki stosowano jednocześnie niż gdy podawano każdy z nich osobno.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone, gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.

Jeśli podawanie ogólne kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Kolchicyna

Wprawdzie nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kolchicyną, ale notowano przypadki

miopatii po jednoczesnym zastosowaniu obu produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność, przepisując atorwastatynę z kolchicyną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększało się nieznacznie. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych przewlekle warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę powodowało niewielkie skrócenie (o około 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powracał do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Wprawdzie istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi notowano bardzo rzadko, jednak u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny należy oznaczać czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie odpowiednio często na początku leczenia w celu upewnienia się, że nie ma znaczących zmian wartości tego wskaźnika. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, pomiary można przeprowadzać w odstępach zwykle stosowanych u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. U pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiąże się z krwawieniami lub zmianą czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowej przeprowadzono tylko u dorosłych. Nieznany jest zakres interakcji u dzieci i młodzieży. Podczas stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów należy brać pod uwagę wymienione wyżej interakcje u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Interakcje lekowe

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

| Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania | Atorwastatyna | | |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| | Dawka (mg) | Współczynnik AUC ^{&} | Zalecenia kliniczne [#] |
| Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od dnia 14. do 21.) | 40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20. | 9,4 | Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. |
| Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni | 20 mg SD | 7,9 | |
| Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc. na dobę, stabilna dawka | 10 mg OD przez 28 dni | 8,7 | |
| 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). |
| Lopinawir 400 mg BID/ | 20 mg OD przez | 5,9 | Jeśli jednoczesne |

| | | | |
|---|---------------------------|--------|--|
| Rytonawir 100 mg BID, 14 dni | 4 dni | | stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego 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, zwiększona do 400 mg BID w dniu 8.), w dniach 4-18 podane 30 min po podaniu atorwastatyny | 40 mg OD przez 4 dni | 3,9 | Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego 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 1400 mg BID, 14 dni | 10 mg OD przez 4 dni | 2,3 | |
| Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni | 10 mg OD przez 28 dni | 1,7 | Bez specjalnych zaleceń |
| Sok grejpfrutowy, 240 ml OD* | 40 mg SD | 1,37 | Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny. |
| Diltiazem 240 mg OD, 28 dni | 40 mg SD | 1,51 | Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów po rozpoczęciu stosowania lub po zmianach dawek diltiazemu. |
| Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni | 10 mg SD | 1,33 | Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. |
| Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka | 80 mg SD | 1,18 | Bez specjalnych zaleceń |
| Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie | 10 mg OD przez 2 tygodnie | 1,00 | Bez specjalnych zaleceń |
| Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie | 40 mg OD przez 8 tygodni | 0,74** | Bez specjalnych zaleceń |
| Lek zobojętniający w zawieszynie, zawierający wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni | 10 mg OD przez 15 dni | 0,66 | Bez specjalnych zaleceń |
| Efawirenz 600 mg OD, 14 dni | 10 mg przez 3 dni | 0,59 | Bez specjalnych zaleceń |
| Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie) | 40 mg SD | 1,12 | Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i |
| Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki rozdzielone) | 40 mg SD | 0,20 | |

| | | | |
|---|----------------------------|------|--|
| | | | ryfampicyny i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. |
| Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni | 40 mg SD | 1,35 | Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. |
| Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni | 40 mg SD | 1,03 | Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. |
| Boceprewir 800 mg TID, 7 dni | 40 mg SD | 2,3 | Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. W trakcie jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka dobową atorwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg. |
| Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni | 10 mg w dawce jednorazowej | 1,95 | Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę. |
| Letermowir 480 mg raz na dobę, 10 dni | 20 mg SD | 3,29 | Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę. |

& Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność CYP3A4 i mogą zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie wartości AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie wartość AUC dla atorwastatyny i 1,3-krotnie AUC dla aktywnych (atorwastatyna i metabolity) inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

** Współczynnik na podstawie pojedynczej próbki pobranej po 8-16 godzinach od podania 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 jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

| Atorwastatyna i schemat dawkowania | Jednocześnie stosowany produkt leczniczy | | |
|------------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| | Produkt leczniczy/Dawka (mg) | Współczynnik AUC ^{&} | Zalecenia kliniczne |
| 80 mg OD przez 10 dni | Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni | 1,15 | Pacjentów przyjmujących digoksynę należy |

| | | | |
|-----------------------|---|--------------|--------------------------|
| | | | odpowiednio monitorować. |
| 40 mg OD przez 22 dni | Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg | 1,28 1,19 | Bez specjalnych zaleceń. |
| 80 mg OD przez 15 dni | * Fenazon, 600 mg SD | 1,03 | Bez specjalnych zaleceń. |
| 10 mg SD | Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 7 dni | 1,08 | Bez specjalnych zaleceń. |
| 10 mg, OD, 4 dni | Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni | 0,73 | Bez specjalnych zaleceń. |
| 10 mg OD, 4 dni | Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni | 0,99 | Bez specjalnych zaleceń. |

& Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało nieznacznie na klirens fenazonu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie produktu Tulip w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych atorwastatyny z udziałem kobiet w ciąży. Notowano rzadkie przypadki rozwoju wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny u kobiety w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów na czas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego produktu Tulip nie należy stosować u kobiet w ciąży, usiłujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie produktem Tulip należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.3.).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i w mleku jest zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące Tulip nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tulip nie ma istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W bazie danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych atorwastatyny obejmujących 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 otrzymujących atorwastatynę wobec 7311 pacjentów otrzymujących placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Na podstawie danych z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek niżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

Szacowane częstości działań niepożądanych określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosa i gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, osłabienie czucia, zaburzenia smaku, niepamięć

Rzadko: neuropatia obwodowa

Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Rzadko: zaburzenia widzenia

Częstość nieznana: miastenia oczna

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, wzdęcie, niestrawność, nudności, biegunka

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby

Rzadko: zastój żółci
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka na skórze, świąd, łysienie
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypki pęcherzowe (w tym rumień wielopostaciowy), zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni, bóle stawów, ból kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców
Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni
Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, choroba ścięgna, niekiedy powikłana zerwaniem ścięgna
Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Częstość nieznana: martwica miopatia o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi
Niezbyt często: obecność leukocytów w moczu

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zazwyczaj niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Klinicznie istotne ($>3 \times$ GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijało u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) występowało u 2,5% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK >10 razy GGN wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u leczonych atorwastatyną dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat był zasadniczo zbliżony do obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo, a działaniem niepożądanym najczęściej obserwowanym w obu grupach (niezależnie od oceny przyczyn) były zakażenia. Jak wskazują dane z 3-letniego badania oceniającego ogólne dojrzewanie i rozwój, dojrzewanie płciowe wg skali Tannera i wzrost oraz masę ciała, nie stwierdza się znaczącego klinicznie wpływu atorwastatyny na wzrastanie i dojrzewanie płciowe. Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja terapii u dzieci i młodzieży odpowiadała znanemu profilowi bezpieczeństwa atorwastatyny u dorosłych pacjentów.

Baza danych dotyczących klinicznego bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny obejmuje dane uzyskane od 520 pacjentów pediatrycznych, z których 7 miało mniej niż 6 lat, 121 było w wieku od 6 do 9 lat, a wiek 392 mieścił się w zakresie do 10 do 17 lat.

Na podstawie dostępnych danych można przewidywać, że częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Podczas stosowania niektórych statyn notowano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- depresja
- wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie 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 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu Tulip nie jest dostępne. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności wdrożyć leczenie podtrzymujące. Należy oznaczyć parametry czynności wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza, hemodializa nie zwiększa znacząco klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA. Kod ATC: C10AA05

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

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i stężenie lipoprotein w surowicy przez hamowanie reduktazy HMG-CoA, a następnie hamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Ponadto zwiększa ona liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątrobowych, dzięki czemu polepsza wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i liczbę cząsteczek LDL. Powoduje znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności receptorów LDL w połączeniu z korzystną zmianą jakościową krążących cząsteczek LDL. Skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie hipolipemizujące.

W badaniu zależności odpowiedzi od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30% do 46%), LDL-C (41% do 61%), apolipoproteiny B (34% do 50%)

i triglicerydów (14% do 33%), zwiększając w różnym stopniu stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i 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 cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których u 89 rozpoznano rodzinną hipercholesterolemię homozygotyczną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą 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). Jeśli skuteczność atorwastatyny porównano ze skutecznością prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±28 mg/dl) do średnio 2,04±0,8 mmol/l (78,9±30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/l (150±26 mg/dl) do średnio 2,85±0,7 mmol/l (110±26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny zwiększało średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna 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).

Opisane wyniki uzyskano po zastosowaniu dawki 80 mg, dlatego nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego znaczenie kliniczne tych wyników w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL (ang. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) 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 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 cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ($p=0,048$). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie: placebo 22,2%, atorwastatyna 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8 (Działania niepożądane).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą - ASCOTT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu wzięli udział pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 40 do 79 lat, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów występowały co najmniej 3 z ustalonych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia w wywiadzie, TC:HDL-C >6 , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono jako wysokie.

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

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

| Zdarzenie | Zmniejszenie względnego ryzyka (%) | Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo) | Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%) | Wartość p |
|--|------------------------------------|--|--|-----------|
| Choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem | 36% | 100 vs. 154 | 1,1% | 0,0005 |
| Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji ogółem | 20% | 389 vs. 483 | 1,9% | 0,0008 |
| Zdarzenia wieńcowe ogółem | 29% | 178 vs. 247 | 1,4% | 0,0006 |

¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,3 roku.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (liczba zdarzeń odpowiednio: 185 vs. 212, $p=0,17$ oraz 74 vs. 82, $p=0,51$). W analizach podgrup wyodrębnionych w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet), korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie na skutek małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Wprawdzie śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienna. Stwierdzono znaczącą leczniczą interakcję między zastosowanym leczeniem atorwastatyną a początkowym leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (choroba wieńcowa zakończona zgonem plus zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszyło się istotnie pod wpływem atorwastatyny u pacjentów

leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ale nie u pacjentów leczonych atenolem (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę układu krążenia oceniano również w randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, ze stężeniem LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i stężeniem TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów występował co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) lub placebo (n=1410) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

| Zdarzenie | Zmniejszenie względnego ryzyka (%) | Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo) | Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%) | Wartość p |
|---|------------------------------------|--|--|-----------|
| Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony i niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby niedokrwiennej serca, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu) | 37% | 83 vs. 127 | 3,2% | 0,0010 |
| Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał serca, niemy zawał serca) | 42% | 38 vs. 64 | 1,9% | 0,0070 |
| Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem) | 48% | 21 vs. 39 | 1,3% | 0,0163 |
| ¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku. | | | | |
| CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa | | | | |

Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku lub początkowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję w odniesieniu do współczynnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo i 61 zgonów w grupie otrzymującej atorwastatynę, p=0,0592).

Nawrót udaru mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) z udziałem 4731 pacjentów po przebyciu w ciągu poprzednich 6 miesięcy udaru mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwienia (ang. TIA) i bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu.

Spośród pacjentów 60% stanowili mężczyźni. Badani (60% mężczyzn) byli w wieku od 21 do 92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie początkowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas podawania placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko pierwszorzędownego punktu końcowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem udar mózgu) w porównaniu do placebo o 15% (HR 0,85; CI 95%, 0,72-1,00; p=0,05 lub 0,84; CI 95%, 0,71-0,99; p=0,03 po dostosowaniu do czynników wyjściowych). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny vs. 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

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

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytych udarze krwotocznym (7/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; CI 95%, 0,84-19,57), zaś ryzyko udaru niedokrwiennego było zbliżone w obu grupach (3/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; CI 95%, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytych 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 niedokrwiennego 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 udarze lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę 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 udarze 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 udarze lakunarnym.

Dzieci i młodzież

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Trwające 8 tygodni otwarte badanie oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo i tolerancję atorwastatyny przeprowadzono u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Do grupy A należało 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera 1. W grupie B znajdowało się 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera ≥ 2 .

Grupa A otrzymywała atorwastatynę w postaci tabletek do żucia w początkowej dawce dobowej 5 mg, a grupa B w postaci tabletek w dawce dobowej 10 mg. Dawkę atorwastatyny można było podwoić, jeśli w ciągu 4 tygodni badania u pacjenta nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C wynoszącego $< 3,35$ mmol/l i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości LDL-C, cholesterolu całkowitego, VLDL-C oraz apolipoproteiny B zmniejszyły się przed upływem 2. tygodnia. U pacjentów, u których podwojono dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie oznaczanych wartości już po 2 tygodniach od zwiększenia dawki. Średnie procentowe zmniejszenie stężeń wskaźników lipidowych było podobne w obu grupach, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali początkową dawkę, czy początkowa dawka została podwojona. Średnio po 8 tygodniach procentowe odchylenie LDL-C i cholesterolu całkowitego od wartości wyjściowych wynosiło, odpowiednio, około 40% i 30%, w całym zakresie ekspozycji.

W drugim otwartym, jednoramiennym badaniu uczestniczyło 271 otrzymujących atorwastatynę przez okres do 3 lat pacjentów obu płci w wieku od 6 do 15 lat z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną. Warunkiem włączenia do badania było potwierdzenie rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej i wyjściowe stężenie LDL-C ≥ 4 mmol/l (około 152 mg/dl). Badanie obejmowało 139 dzieci w 1. stadium dojrzewania wg skali Tannera (zasadniczo w zakresie od 6 do 10 lat). U dzieci w wieku poniżej 10 lat początkowa dawka atorwastatyny (podawana raz na dobę) wynosiła 5 mg (tabletki do rozgryzania i żucia), a dzieci w wieku 10 lat i starsze otrzymywały

10 mg atorwastatyny raz na dobę. U wszystkich dzieci można było zwiększyć dawkę w celu uzyskania docelowego stężenia LDL-C <3,35 mmol/l. Średnia dawka ważona u dzieci w wieku od 6 do 9 lat wyniosła 19,6 mg, a u dzieci w wieku 10 lat i starszych 23,9 mg.

Średnie (\pm OS) wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 6,12 (1,26) mmol/l, co odpowiadało około 233 (48) mg/dl. Końcowe wyniki przedstawia tabela 3.

Uzyskane dane były zgodne z nefarmakologicznym wpływem na każdy z parametrów wzrastania i rozwoju (tj. wzrost, masa ciała, BMI, stadium w skali Tannera, oceny ogólnego dojrzewania i rozwoju w ocenie badacza) u dzieci i młodzieży z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną otrzymujących atorwastatynę w ramach 3-letniego badania. Podczas wizyt kontrolnych nie odnotowano ocenianego przez badacza wpływu produktu leczniczego na wzrost, masę ciała, BMI zależnie od wieku lub płci pacjenta.

Tabela 3 Wpływ atorwastatyny zmniejszający stężenie lipidów u nastoletnich chłopców i dziewcząt z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (mmol/l)

| Punkt czasowy | N | Cholesterol całkowity (OS) | LDL-C (OS) | HDL-C (OS) | TG (OS) | Apo-B (OS) [#] |
|----------------------------|-----|----------------------------|-------------|----------------|--------------|-------------------------|
| Przed rozpoczęciem badania | 271 | 7,86 (1,30) | 6,12 (1,26) | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47) | 1,42 (0,28)** |
| Po 30 miesiącach | 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)*** |

LDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; TG = triglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; "Miesiąc 36./ET"- dane z końcowej wizyty od pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed zaplanowanymi 36 miesiącami, a także dane od pacjentów z pełnych 36 miesięcy badania; "*" dane od 207 pacjentów; "***" dane od 270 pacjentów; "****" dane od 243 pacjentów; "#" = wyrażone w g/l

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, po którym następowała otwarta faza badania, 187 chłopców i dziewcząt po okresie pokwitania (w wieku od 10 do 17 lat, średnio 14,1 roku) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 26 tygodni atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47). Po tym czasie przez kolejnych 26 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatynę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie LDL-C wynosiło $\geq 3,36$ mmol/l. Atorwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, LDL-C, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas 26-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą. W grupie otrzymującej atorwastatynę średnie stężenie LDL-C wyniosło w tym czasie 3,38 mmol/l (zakres od 1,81 do 6,26 mmol/l) w porównaniu z 5,91 mmol/l (zakres od 3,93 do 9,96 mmol/l) w grupie placebo.

Dodatkowe badanie porównujące atorwastatynę i kolestypol u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazało, że atorwastatyna (n=25) znacząco zmniejszała stężenie LDL-C po 26 tygodniach (p<0,05) w porównaniu z kolestypolem (n=31).

Badania prowadzone z wykorzystaniem procedury „compassionate use” u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym z hipercholesterolemią homozygotyczną) obejmowało 46 pacjentów pediatrycznych leczonych atorwastatyną, której dawkę zwiększano w zależności od uzyskanej odpowiedzi (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg na dobę). Badanie trwało 3 lata, a stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia atorwastatyną w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków (EMA) odstąpiła od wymogu składania wyników badań atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu hipercholesterolemii heterozygotycznej oraz u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej, złożonej (mieszanej) hipercholesterolemii, pierwotnej hipercholesterolemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Atorwastatyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym: maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin. Wchłanianie 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 HMG-CoA około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa przypuszczalnie jest wynikiem klirensu leku w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i (lub) efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 do pochodnych orto- i parahydroksylowanych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Obok innych szlaków metabolicznych, produkty te ulegają dalszym przemianom na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. W warunkach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowane jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej HMG-CoA w krążeniu ogólnym przypisywana jest czynnym metabolitom.

Eliminacja/wydalanie

Po przemianach metabolicznych w wątrobie i (lub) poza wątrobą, atorwastatyna jest wydalana głównie w żółci. Jednak nie wydaje się, aby produkt leczniczy podlegał w istotnym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w wyniku współdziałania czynnych 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 - P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych osób dorosłych, natomiast działanie na profil lipidowy było porównywalne w stosunku do stwierdzanego w populacji pacjentów w młodszym wieku.

Dzieci i młodzież

W otwartym, trwającym 8 tygodni badaniu, pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 do 17 lat) w fazie rozwoju wg skali Tannera I (n=15) i ≥ 2 (n=24), z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l otrzymywali raz na dobę atorwastatynę, odpowiednio, w postaci tabletek do żucia w dawce 5 mg lub 10 mg bądź w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg. W populacyjnym modelu PK atorwastatyny masa ciała była jedyną istotną zmienną. Wydaje się, że pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży jest zbliżony do uzyskanego u dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała wg skali allometrycznej. W całym

zakresie stężeń atorwastatyny i O-hydroksyatorwastatyny obserwowano stałe zmniejszenie stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego.

Płeć

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różnią się od wartości stwierdzanych u mężczyzn (kobiety: wartości C_{max} większe o około 20%, zaś wartości AUC mniejsze o około 10%). Różnice te nie miały znaczenia klinicznego i nie powodowały klinicznie istotnych różnic pod względem działania na profil lipidów u mężczyzn i kobiet.

Zaburzenia czynności nerek

Choroba nerek nie wpływa na stężenia w osoczu ani na działanie na profil lipidów atorwastatyny i jej czynnych metabolitów.

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenia w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów zwiększają się znacznie (około 16-krotnie w przypadku C_{max} i 11-krotnie w przypadku AUC) u pacjentów z przewlekłą, poalkoholową chorobą wątroby (B w skali Childa-Pugha).

Polimorfizm SLO1B

W wychwycie wątrobowym wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do większego ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastrogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i w 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono rakotwórczego działania atorwastatyny u szczurów, jednak większe dawki stosowane u myszy (powodujące 6 do 11 razy większą wartość AUC_{0-24h} niż u ludzi przy zastosowaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Badania na zwierzętach dowiodły, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie działała teratogenicznie, jednak u szczurów i królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic obserwowano toksyczność dla płodów. Zastosowanie u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny powodowało opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Stężenie atorwastatyny w osoczu szczurów jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia węglan
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromelozą
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium
Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko
Pojemnik z HDPE z zamknięciem zawierającym środek pochłaniający wilgoć

Wielkość opakowań:

Blistry Aluminium/Aluminium

Tulip 40 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91 i 100 tabletek powlekanych.

Tulip 80 mg: 7, 28, 30, 50, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium

Tulip 40 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Tulip 80 mg: 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki

100 i 250 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tulip 40 mg Pozwolenie nr 17372
Tulip 80 mg Pozwolenie nr 17373

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.02.2015 r.

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

14.11.2023 r.