

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CALIPRA, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana produktu leczniczego Calipra o mocy 10 mg zawiera 45,82 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

10 mg: Produkt leczniczy Calipra 10 mg tabletki powlekane ma postać białych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek z linią podziału na jednej stronie i wytłoczoną liczbą „10” na drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 7,0 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Calipra jest stosowany jako uzupełnienie odpowiedniej diety w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, u młodzieży i u dzieci w wieku od 10 lat z hipercholesterolemią pierwotną, w tym hipercholesterolemią rodzinną (wariant heterozygotyczny), lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (co odpowiada dyslipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredericksona) — w przypadku niewystarczającej skuteczności diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

Produkt leczniczy Calipra jest też wskazany do stosowania w celu obniżenia stężenia TC i LDL-C u dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną pomocniczo w stosunku do innych sposobów mających na celu obniżenie stężenia lipidów (np. aferezy LDL) bądź jeśli nie ma możliwości zastosowania tego rodzaju interwencji.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Produkt leczniczy Calipra jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów, u których szacowane ryzyko pierwszorazowego incydentu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1) jest wysokie — pomocniczo w stosunku do eliminacji innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Calipra pacjent powinien przejść na standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu, kontynuując jej stosowanie w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Calipra.

Dawkę powinno się ustalać indywidualnie — w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji pacjenta na leczenie.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawkowania powinno się dokonywać w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Dawka maksymalna to 80 mg raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)

U większości pacjentów udaje się uzyskać kontrolę przy dawkowaniu produktu leczniczego Calipra wynoszącym 10 mg raz na dobę. Reakcja na leczenie staje się widoczna w ciągu 2 tygodni, osiągając maksimum zwykle w ciągu 4 tygodni. Reakcja ta utrzymuje się następnie przez cały okres leczenia długotrwałego.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W przypadku tych pacjentów stosowanie produktu leczniczego Calipra należy rozpoczynać od dawki 10 mg raz na dobę. Dawki powinno się ustalać indywidualnie i zwiększać co 4 tygodnie do osiągnięcia dawki 40 mg raz na dobę. Następnie można albo dawkę atorwastatyny zwiększyć maksymalnie do 80 mg raz na dobę, albo do atorwastatyny w dawce 40 mg raz na dobę dodać lek wiążący kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi od 10 mg do 80 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów produkt leczniczy Calipra powinien być stosowany pomocniczo w stosunku do innych interwencji mających na celu obniżenie stężenia lipidów (np. aferezy LDL) bądź jeśli nie ma możliwości zastosowania tego rodzaju interwencji.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

W badaniach nad profilaktyką pierwotną chorób układu krążenia stosowano dawkę 10 mg/dobę. Jednak w celu uzyskania stężenia cholesterolu (frakcji LDL) zgodnego z obowiązującymi wytycznymi może być konieczne zastosowanie 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 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).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby produkt leczniczy Calipra należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Calipra jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia:

Omawiany produkt leczniczy powinien być stosowany u dzieci i młodzieży wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu hiperlipidemii w tej grupie wiekowej, a pacjenci powinni być poddawani regularnym kontrolom w celu oceny postępów leczenia.

U pacjentów w wieku od 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana dawka początkowa atorwastatyny to 10 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę w zależności od reakcji pacjenta i tolerancji produktu leczniczego. Powinno się ją ustalać indywidualnie, zależnie od celu leczenia. Dawkę powinno się zmieniać w odstępach nie krótszych niż co 4 tygodnie. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę jest poparte danymi z badań z udziałem dorosłych oraz ograniczonymi danymi klinicznymi z badań z udziałem dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne są ograniczone dane z badań otwartych, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Produkt leczniczy Calipra nie jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dla tej populacji bardziej właściwe mogą być inne postacie farmaceutyczne / inne moce.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Calipra przeznaczony jest do stosowania doustnego. Dawkę dobową atorwastatyny należy przyjmować w całości jednorazowo i można ją przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Calipra jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy powyżej trzykrotności górnej granicy normy (GGN),
- u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem,
- u kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, lecz niestosujących odpowiedniej metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem stosowania omawianego produktu leczniczego należy wykonać badania czynnościowe wątroby, które w trakcie jego stosowania należy okresowo powtarzać. Badania czynnościowe wątroby należy ponadto wykonać, jeśli u pacjenta pojawią się jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby. Pacjentów, u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferaz, powinno się monitorować do chwili ustąpienia tych odchyleń. W przypadku utrzymywania się aktywności aminotransferaz powyżej trzykrotności GGN zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Calipra bądź jego odstawienie (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Calipra należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób spożywających znaczne ilości alkoholu oraz u osób z dodatnim wywiadem w kierunku chorób wątroby.

Badanie SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

W analizie *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, u których niedawno wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*), stwierdzono większą w stosunku do grupy placebo częstość występowania udaru krwotocznego u tych pacjentów, u których stosowanie atorwastatyny rozpoczęto od dawki 80 mg. Owo podwyższone ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów z udarem krwotocznym lub zawałem zatokowym (lakunarnym) w wywiadzie w momencie włączania do badania. W przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zawałem zatokowym w wywiadzie nie ma pewności co do bilansu zagrożeń

i korzyści związanych ze stosowaniem atorwastatyny w dawce 80 mg, w związku z czym przy rozpoczynaniu stosowania tego produktu leczniczego należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Miastenia

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 atorwastatyny. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Wpływ omawianego produktu leczniczego na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak wszystkie inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe, powodując bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, które mogą prowadzić do rhabdmiolizy — stanu potencjalnie zagrażającego życiu charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej (CK) (powyżej dziesięciokrotności GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, która może prowadzić do niewydolności nerek.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami, obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG CoA i poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych.

Przed zastosowaniem omawianego produktu leczniczego

Należy zachować ostrożność zapisując atorwastatynę pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdmiolizy. Przed włączeniem statyn należy oznaczyć aktywność CK w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek,
- u pacjentów z niedoczynnością tarczycy,
- u pacjentów z dodatnim wywiadem indywidualnym lub rodzinnym w kierunku dziedzicznych chorób mięśni,
- u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły działania toksyczne po przyjęciu statyny lub fibratu,
- u pacjentów chorobami wątroby w wywiadzie i/lub spożywających znaczne ilości alkoholu,
- u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku powyżej 70 lat) — u tych pacjentów powinno się rozważyć oznaczenie aktywności CK w zależności od obecności innych czynników predysponujących do rhabdmiolizy,
- w sytuacjach, w których może dojść do zwiększenia stężenia, np. w wyniku interakcji (patrz punkt 4.5) oraz w szczególnych populacjach pacjentów, w tym w subpopulacjach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W wymienionych sytuacjach należy starannie rozważyć zagrożenia związane ze stosowaniem omawianego produktu leczniczego w kontekście możliwych korzyści; zaleca się również monitorowanie stanu klinicznego.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia zostanie stwierdzone znaczne zwiększenie aktywności CK (powyżej pięciokrotności GGN), produktu leczniczego nie należy włączać.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności CK nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym ani w przypadku istnienia innych prawdopodobnych przyczyn zwiększenia aktywności tego enzymu, gdyż utrudnia to interpretację wyników. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia zostanie stwierdzone znaczne zwiększenie aktywności CK (powyżej pięciokrotności GGN), wówczas w celu potwierdzenia wyników oznaczenie aktywności tego enzymu należy powtórzyć za 5 do 7 dni.

Podczas stosowania omawianego produktu leczniczego

- Pacjentom należy bezwzględnie zalecić natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza, jeśli wystąpią u nich bóle mięśniowe, bolesne kurcze mięśni lub osłabienie siły mięśniowej, szczególnie jeśli objawom tym będzie towarzyszyło złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli wymienione objawy pojawią się u pacjenta w trakcie stosowania atorwastatyny, konieczne jest oznaczenie u nich aktywności CK. Jeśli zostanie stwierdzone znaczne zwiększenie aktywności CK (powyżej pięciokrotności GGN), omawiany produkt leczniczy należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni będą na tyle nasilone, że będą powodowały codzienny dyskomfort, należy rozważyć przerwanie stosowania omawianego produktu leczniczego, nawet jeśli aktywność CK nie będzie przekraczała pięciokrotności GGN.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK ulegnie normalizacji, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny bądź zastosowanie innej statyny w minimalnej dawce pod warunkiem ścisłego monitorowania stanu pacjenta.
- Atorwastatynę należy bezwzględnie odstawić, jeśli dojdzie do klinicznie istotnego zwiększenia aktywności CK (powyżej dziesięciokrotności GGN) bądź jeśli stwierdzi się lub podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie omawianego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest większe, jeśli atorwastatynę stosuje się łącznie z pewnymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyną, telitromycyną, klarytromycyną, delawirdyną, styrypentolem, ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, letermowirem oraz inhibitorami proteazy HIV, takimi jak rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może też być zwiększone w przypadku stosowania omawianego produktu leczniczego łącznie z gemfibrozylem i innymi pochodnymi kwasu fibrowego, lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledypaswir z sofosbuwirem), erytromycyną, niacyną lub ezetymibem. Jeśli możliwe, należy rozważyć stosowanie innych (niewchodzących w interakcje) produktów leczniczych aniżeli wyżej wymienione. W przypadku konieczności stosowania wyżej wymienionych produktów leczniczych z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem skojarzonym. Kiedy pacjenci otrzymują produkty lecznicze powodujące zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, wówczas zaleca się stosowanie niższej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w przypadku silnych inhibitorów aktywności CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Calipra nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym przeznaczonym do układowego stosowania ani w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, należy przerwać podawanie statyn na czas leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących kwas fusydowy jednocześnie ze statynami zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia siły mięśniowej, bólu mięśni lub bolesności niezwłocznie zasięgnął porady lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po siedmiu dniach od przyjęcia przez pacjenta ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych przypadkach, gdy konieczne jest długotrwałe układowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Calipra z kwasem fusydowym należy rozważyć indywidualnie i pod ścisłą kontrolą lekarza.

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Calipra u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, aktywność CK należy mierzyć 2–3 razy w tygodniu i uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy mogące świadczyć o miopatii.

Dzieci i młodzież

W trwającym 3 lata badaniu dotyczącym dojrzewania i rozwoju w ujęciu całościowym, oceny dojrzałości płciowej wg skali Tannera oraz pomiaru wzrostu i masy ciała nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu badanego leku na rozwój i dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

Istnieją doniesienia o wyjątkowych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, szczególnie w przypadku przewlekłego stosowania (patrz punkt 4.8). Objawy, z którymi pacjenci mogą się zgłaszać do lekarza, mogą obejmować duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc, należy odstawić statyny.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Calipra zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych 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 będących inhibitorami aktywności CYP3A5 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu, a co za tym idzie, zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii. Ryzyko to może też być zwiększone przy jednoczesnym stosowaniu atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi mogącymi indukować miopatię, np. z pochodnymi kwasu fibrowego i z ezetymibem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory aktywności CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory aktywności CYP3A4 prowadzą do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz tabela 1 i informacje na ten temat poniżej). Należy unikać, jeśli to możliwe, jednoczesnego stosowania z atorwastatyną silnych inhibitorów aktywności CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy HIV, takich jak rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir itp.). Jeśli nie da się uniknąć stosowania wymienionych wyżej produktów leczniczych łącznie z atorwastatyną, wówczas należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny i zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów (patrz tabela 1).

Umiarkowanie silne inhibitory aktywności CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Przy

stosowaniu erytromycyny łącznie ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między amiodaronem i werapamillem a atorwastatyną. Zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność CYP3A4, w związku z czym stosowanie ich łącznie z atorwastatyną może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. W związku z powyższym w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanie silnych inhibitorów aktywności CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie niższej dawki maksymalnej atorwastatyny i zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów. Odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów zalecane jest też po włączeniu lub zmianie dawkowania inhibitora aktywności CYP3A4.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (np. efawirenzem, ryfampicyną, zielem dziurawca) może prowadzić do różnie nasilonego zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na dwojaki mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności wątrobowego transportera wychwytyującego OATP1B1) zaleca się jednoczesowe podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, gdyż podanie atorwastatyny jakiś czas po podaniu ryfampicyny wiąże się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Nie wiadomo jednak, jaki wpływ wywiera ryfampicyna na stężenie atorwastatyny w hepatocytach, w związku z czym, jeśli nie można uniknąć łącznego stosowania tych dwóch produktów leczniczych, pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem skuteczności.

Inhibitory transporterów

Inhibitory białek transportowych mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie rozkładu atorwastatyny, tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP prowadząc do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz tabela 1). Nie wiadomo, jaki wpływ na ekspozycję atorwastatyny w hepatocytach ma hamowanie wątrobowych transporterów wychwytyjących. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, wówczas zaleca się obniżenie dawki i monitorowanie pod kątem skuteczności (patrz tabela 1).

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

Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie prowadzi do wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obrębie mięśni szkieletowych, w tym rabdomiolizy. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być zwiększone w przypadku łącznego stosowania pochodnych kwasu fibrowego i atorwastatyny. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, wówczas należy stosować najniższą dawkę atorwastatyny umożliwiającą osiągnięcie celu leczniczego, a pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych w obrębie mięśni szkieletowych, w tym rabdomiolizy. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być zwiększone w przypadku łącznego stosowania pochodnych ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie tych pacjentów.

Kolestypol

Kiedy kolestypol stosowano wraz z produktem leczniczym Calipra, stwierdzano niższe stężenie w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów (stosunek stężenia atorwastatyny: 0,74). Wpływ na lipidy był natomiast większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol były stosowane łącznie, niż kiedy każdy z tych produktów leczniczych był stosowany osobno.

Kwas fusydowy

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym i statyn może zwiększyć ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. Mechanizm odpowiedzialny za tę interakcję

(farmakodynamiczny, farmakokinetyczny bądź oba) jest nadal nieznany. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te produkty lecznicze zgłoszono przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne).

Jeżeli konieczne jest układowe stosowanie kwasu fusydowego, należy przerwać stosowanie atorwastatyny na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Kolchicina

Mimo że nie przeprowadzano żadnych badań nad interakcjami między atorwastatyną a kolchicyną, odnotowano przypadki miopatii podczas ich jednoczesnego stosowania. W związku z tym, należy zachować ostrożność, zapisując pacjentom atorwastatynę z kolchicyną.

Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) z daptomycyną. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną (patrz punkt 4.4).

Wpływ atorwastatyny na inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna

Kiedy digoksynę i atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę stosowano w dawkach wielokrotnych, stwierdzano nieznaczne zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Stan pacjentów przyjmujących digoksynę należy zatem odpowiednio monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Calipra i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężenia noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów przyjmujących przewlekłe warfarynę jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę prowadziło do niewielkiego skrócenia, o około 1,7 sekundy, czasu protrombinowego w okresie pierwszych 4 dni stosowania atorwastatyny, przy czym wartość tego parametru ulegała normalizacji w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Mimo iż przypadki klinicznie istotnych interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi opisywano bardzo rzadko, to u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny czas protrombinowy należy oznaczyć przed włączeniem atorwastatyny, a następnie parametr ten należy oznaczać z wystarczająco dużą częstością w początkowym okresie stosowania atorwastatyny, aby mieć pewność, że nie dochodzi do istotnych zmian jego wartości. Po udokumentowaniu stabilizacji wartości czasu protrombinowego parametr ten można kontrolować w odstępach czasu zwykle zalecanych w przypadku pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona bądź atorwastatyna zostanie odstawiona, wówczas należy powtórzyć opisaną procedurę. U pacjentów niestosujących leków przeciwzakrzepowych stosowanie atorwastatyny nie wiązało się z krwawieniami ani zmianami czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież

Badania nad interakcjami międzylekowymi wykonywano tylko z udziałem dorosłych. Nie wiadomo, jaki jest zakres interakcji u dzieci i młodzieży. U dzieci i młodzieży należy brać pod uwagę interakcje opisane powyżej dla populacji dorosłych, a także ostrzeżenia podane w punkcie 4.4.

Interakcje z lekami

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

Produkt leczniczy stosowany jednocześnie z atorwastatyną oraz schemat jego dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ¹	Zalecenia kliniczne ²
Typranawir 500 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 200 mg 2 razy na dobę, przez 8 dni (od 14. do 21. dnia)	40 mg w 1. dniu, 10 mg w 20. dniu	9,4	Jeśli łączne podawanie tego produktu leczniczego z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki atorwastatyny 10 mg/dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę przy ustabilizowanym dawkowaniu	10 mg raz na dobę przez 28 dni	8,7	
Telaprewir 750 mg co 8 godzin przez 10 dni	20 mg jednorazowo	7,9	
Glekaprewir 400 mg raz na dobę + pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Lopinawir 400 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, przez 14 dni	20 mg raz na dobę przez 4 dni	5,9	Jeśli łączne podawanie tego produktu leczniczego z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie niższych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 20 mg zaleca się monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg 2 razy na dobę przez 9 dni	80 mg raz na dobę przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg 2 razy na dobę plus rytonawir (300 mg 2 razy na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie od 8. dnia 400 mg 2 razy na dobę), w dniach od 4. do 18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg raz na dobę przez 4 dni	3,9	Jeśli łączne podawanie tych produktów leczniczych z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się stosowanie niższych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 40 mg zaleca się monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Darunawir 300 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, przez 9 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg raz na dobę przez 4 dni	40 mg jednorazowo	3,3	
Fosamprenawir 700 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg 2 razy na dobę przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,3	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 13 dni	10 mg w dawce jednorazowej	1,95	
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg w dawce jednorazowej	3,29	
Nelfinawir 1250 mg 2 razy na dobę przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 28 dni	1,74	Brak szczególnych zaleceń.

Produkt leczniczy stosowany jednocześnie z atorwastatyną oraz schemat jego dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ¹	Zalecenia kliniczne ²
Sok grejpfrutowy, 240 ml raz na dobę ³	40 mg jednorazowo	1,37	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg raz na dobę przez 28 dni	40 mg jednorazowo	1,51	Po włączeniu lub zmianie dawkowania diltiazemu zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Erytromycyna 500 mg 4 razy na dobę przez 7 dni	10 mg jednorazowo	1,33	Zaleca się stosowanie niższej dawki maksymalnej i monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Amlodypina 10 mg jednorazowo	80 mg jednorazowo	1,18	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg 4 razy na dobę przez 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 2 tygodnie	1,00	Brak szczególnych zaleceń.
Kolestypol 10 g 2 razy na dobę przez 24 tygodnie	40 mg raz na dobę przez 8 tygodni	0,74 ⁴	Brak szczególnych zaleceń.
Zawiesina neutralizująca kwas żołądkowy złożona z wodorotlenku magnezu i wodorotlenku glinu, 30 ml 4 razy dziennie przez 17 dni	10 mg raz na dobę przez 15 dni	0,66	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg raz na dobę przez 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę przez 7 dni (podawana jednocześnie z atorwastatyną)	40 mg jednorazowo	1,12	Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, wówczas zaleca się przyjmowanie obu produktów leczniczych jednocześnie i monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę przez 5 dni (oba produkty lecznicze podawane o innych porach)	40 mg jednorazowo	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg 2 razy na dobę przez 7 dni	40 mg jednorazowo	1,35	Zaleca się stosowanie niższej dawki początkowej i monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Fenofibrat 160 mg raz na dobę przez 7 dni	40 mg jednorazowo	1,03	Zaleca się stosowanie niższej dawki początkowej i monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.
Boceprewir 800 mg 3 razy dziennie przez 7 dni	40 mg jednorazowo	2,3	Zaleca się stosowanie niższej dawki początkowej i monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać dawki dobowej 20 mg.

¹ Oznacza stosunek wartości uzyskanych dla leków (wartość uzyskana w przypadku leku podawanego jednocześnie z atorwastatyną do wartości uzyskanej dla samej atorwastatyny).

² Znaczenie kliniczne — patrz punkty 4.4 i 4.5.

³ Zawiera przynajmniej jeden składnik hamujący aktywność CYP3A4 i może powodować zwiększenie stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego o-hydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) prowadziło do zwiększenia wartości AUC atorwastatyny 2,5 razy, a także wartości AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i jej metabolitów) 1,3 razy.

⁴ Stosunek wartości na podstawie pojedynczej próbki pobranej po 8-16 godz. od przyjęcia dawki.

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

Dawka i schemat dawkowania atorwastatyny	Produkt leczniczy stosowany jednocześnie z atorwastatyną		
	Nazwa i dawka (mg) produktu leczniczego	Stosunek AUC ¹	Zalecenia kliniczne
80 mg raz na dobę przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg raz na dobę przez 20 dni	1,15	Stan pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg raz na dobę przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne stosowane raz na dobę przez 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg raz na dobę przez 15 dni	Fenazon 600 mg jednorazowo ²	1,03	Brak szczególnych zaleceń.
10 jednorazowo	Typranawir 500 mg 2 razy na dobę/rytonawir 200 mg 2 razy na dobę przez 7 dni	1,08	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg raz na dobę przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg 2 razy na dobę przez 14 dni	0,73	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg raz na dobę przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg 2 razy na dobę/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę przez 14 dni	0,99	Brak szczególnych zaleceń.

¹ Oznacza stosunek wartości uzyskanych dla leków (wartość uzyskana w przypadku leku podawanego jednocześnie z atorwastatyną do wartości uzyskanej dla samej atorwastatyny).

² Jednoczesne stosowanie dawek wielokrotnych atorwastatyny i fenazonu prowadziło do niewielkiego lub wręcz niewykrywalnego wpływu na klirens fenazonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji podczas stosowania omawianego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Calipra jest przeciwwskazane podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono, czy stosowanie omawianego produktu leczniczego u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań klinicznych nad stosowaniem atorwastatyny u kobiet w ciąży. Opisywano rzadkie przypadki wad wrodzonych po narażeniu wewnątrzmacicznym na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny przez matkę może w organizmie płodu prowadzić do zmniejszenia stężenia mewalonianu, który jest prekursorem syntezy cholesterolu. Ponieważ miażdżycą jest procesem przewlekłym, przerwanie stosowania leków hipolipemizujących na czas ciąży nie powinno mieć większego wpływu na odległe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tych powodów produktu leczniczego Calipra nie należy stosować u kobiet w ciąży, u kobiet próbujących zajść w ciążę oraz u kobiet podejrzewających, że mogą być w ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Calipra należy wstrzymać na czas ciąży bądź do momentu, w którym zostanie potwierdzone, że kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów stężenie w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów jest podobne do stężenia stwierdzanego w mleku (patrz punkt 5.1). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

kobiety stosujące produkt leczniczy Calipra nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Calipra wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W bazie danych badań klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących atorwastatyny z udziałem łącznie 16 066 pacjentów (8755 otrzymujących atorwastatynę i 7311 otrzymujących placebo), w przypadku których średni okres stosowania badanego leku wynosił 53 tygodnie, odsetek pacjentów przerywających przyjmowanie badanego leku wyniósł 5,2% w przypadku atorwastatyny i 4,0% w przypadku placebo.

Poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny w oparciu o dane z badań klinicznych oraz obszerne dane z okresu porejestacyjnego.

Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: nieżyt nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia.

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

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

Rzadko: neuropatia obwodowa.

Nieznana: miastenia.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nieostre widzenie.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Nieznana: miastenia oczna.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne.

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból gardła i krtani, krwotok z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: cholestaza.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, liszajowata reakcja polekowa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, osłabienie siły mięśniowej.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rhabdmioliza, pęknięcie mięśnia, tendinopatia, czasem powikłana zerwaniem ścięgna.

Bardzo rzadko: objawy podobne do tocznia.

Nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi.

Niezbyt często: obecność krwinek białych w moczu.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, również w przypadku stosowania produktu leczniczego atorwastatyny stwierdzano podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy. Zaburzenia te były zwykle mało nasilone, miały charakter przemijający i nie wymagały przerwania leczenia. U 0,8% pacjentów otrzymujących atorwastatyny stwierdzano klinicznie istotne (czyli przekraczające trzykrotność GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te u wszystkich pacjentów wykazywały zależność od dawki i były odwracalne.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy powyżej trzykrotności GGN miało miejsce u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatyny. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Aktywność przekraczającą dziesięciokrotność GGN stwierdzano u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był zasadniczo podobny do profilu pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym w obu grupach, niezależnie od oceny przyczynowości, były zakażenia. W trwającym 3 lata badaniu dotyczącym dojrzewania i rozwoju w ujęciu całościowym, oceny dojrzałości płciowej wg skali Tannera oraz pomiaru wzrostu i masy ciała nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu badanego leku na rozwój i dojrzewanie płciowe. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów pediatrycznych był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa atorwastatyny u dorosłych pacjentów.

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego obejmuje dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane u 520 pacjentów pediatrycznych otrzymujących atorwastatynę, wśród których 7 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat, 121 pacjentów było w wieku od 6 do 9 lat, a 392 pacjentów było w wieku od 10 do 17 lat. Z dostępnych danych wynika, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci jest podobna do tych zaobserwowanych u dorosłych.

Następujące działania niepożądane zostały stwierdzone w przypadku niektórych statyn:

- Zaburzenia seksualne

- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie 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

PL-02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Calipra nie jest dostępne żadne leczenie swoiste. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i leczenie podtrzymujące podstawowe czynności życiowe, zależnie od potrzeb. Należy oznaczyć parametry czynnościowe wątroby i monitorować aktywność CK w surowicy. Ze względu na wysoki stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza nie należy spodziewać się, że hemodializa w sposób istotny przyspieszy usuwanie jej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10AA05

Atorwastatyna jest selektywnym inhibitorem kompetycyjnym reduktazy HMG-CoA — enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL), które następnie uwalniane są do osocza w celu przetransportowania zawartych w nich lipidów do tkanek obwodowych. W krążeniu VLDL przekształcają się w lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), których katabolizm odbywa się głównie za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do LDL (receptora LDL).

Atorwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu i lipoprotein w osoczu w wyniku hamowania reduktazy HMG-CoA i co za tym idzie biosyntezy cholesterolu w wątrobie, a także zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątrobowych, czego efektem jest nasilony wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz liczbę cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C

u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy to pacjenci stanowią populację zwykle niereagującą na jakiekolwiek hipolipemizujące produkty lecznicze.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie TC (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%), powodując różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te uzyskiwane są w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC), LDL-C i apolipoproteiny B prowadzi do zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W wieloośrodkowym, 8-tygodniowym badaniu otwartym zakładającym stosowanie atorwastatyny w ramach „compassionate use”, z nieobowiązkowym udziałem w przedłużeniu badania o zmiennym czasie trwania, wzięło udział 335 pacjentów, wśród których stwierdzono 89 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C wyniosła 20%. Atorwastatyna podawana była w tym badaniu w dawkach nieprzekraczających 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study*) oceniano wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z leczeniem hipolipemizującym o standardowej intensywności prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) wykonywanej w trakcie angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W badaniu tym — które było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby — IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie pacjentów, którzy stosowali atorwastatynę, (n = 253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany — w stosunku do wartości wyjściowych — całkowitej objętości blaszek miażdżycowych (główny punkt końcowy badania) wyniosła -0,4% (p = 0,98) w grupie otrzymującej atorwastatynę i +2,7% (p = 0,001) w grupie otrzymującej prawastatynę (n = 249). Wpływ atorwastatyny był statystycznie znamienne większy od wpływu prawastatyny (p = 0,02). W badaniu tym nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn wieńcowych).

W grupie otrzymującej atorwastatynę stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu do średnio $2,04 \pm 0,8$ mmol/L ($78,9 \pm 30$ mg/dl) z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 28 mg/dL), natomiast w grupie otrzymującej prawastatynę stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu do średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/L (110 ± 26 mg/dL) z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 26 mg/dL) (p < 0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło też do znamienego zmniejszenia średniego stężenia TC o 34,1% (prawastatyna: -18,4%, p < 0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna: -6,8%, p < 0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna: -22,0%, p < 0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (prawastatyna: +5,6%, różnica nieznamienna statystycznie). Średnie zmniejszenie stężenia CRP wyniosło w grupie otrzymującej atorwastatynę 36,4%, a w grupie otrzymującej prawastatynę wynosiło ono 5,2% (p < 0,0001).

Powyższe wyniki uzyskano dla dawki wynoszącej 80 mg. Wyników tych nie można zatem ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji w obu badanych grupach były porównywalne.

W badaniu tym nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na istotniejsze sercowo-naczyniowe punkty końcowe. W związku z powyższym znaczenie kliniczne tych wyników badania klinicznego w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL atorwastatynę w dawce 80 mg oceniano u 3086 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (zawałem mięśnia sercowego bez fali Q lub niestabilną dławicą piersiową) (atorwastatynę przyjmowało 1538 pacjentów, a placebo — 1548 pacjentów). Podawanie badanego leku rozpoczynano w ostrej fazie po przyjęciu do szpitala i kontynuowano przez okres 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę prowadziło do wydłużenia czasu do wystąpienia złożonego głównego punktu końcowego obejmującego zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone pomyślną resuscytacją bądź dławicę piersiową z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagającego hospitalizacji, wskazując na obniżenie ryzyka o 16% ($p = 0,048$). Wspomniane obniżenie ryzyka wynikało głównie z 26% zmniejszenia częstości ponownej hospitalizacji z powodu napadu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p = 0,018$). W zakresie pozostałych pobocznych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic (w ujęciu całościowym: placebo — 22,2%, atorwastatyna — 22,4%).

Profil bezpieczeństwa atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z tym, co napisano w punkcie 4.8.

Zapobieganie chorobom układu krążenia

Wpływ stosowania atorwastatyny na chorobę wieńcową zakończoną i niezakończoną zgonem oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Do badania włączano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 40 do 79 lat, bez przebytego w przeszłości zawału mięśnia sercowego oraz nieleczonych z powodu dławicy piersiowej i ze stężeniem TC nieprzekraczającym 6,5 mmol/L (251 mg/dL). U każdego z pacjentów występowały co najmniej 3 spośród z góry określonych czynników ryzyka chorób układu krążenia: płeć męska, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia, stosunek TC do HDL-C powyżej 6, choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz/albuminuria. Nie u wszystkich włączonych do badania pacjentów stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia pierwszorazowego incydentu sercowo-naczyniowego.

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

Wartości bezwzględnego i względnego zmniejszenia ryzyka dla atorwastatyny były następujące:

Rodzaj zdarzenia	Względne zmniejszenie ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna wobec placebo)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka ¹ (%)	p
Zakończona zgonem choroba wieńcowa plus niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	36%	100 wobec 154	1,1%	0,0005
Wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji	20%	389 wobec 483	1,9%	0,0008
Wszystkie incydenty wieńcowe	29%	178 wobec 247	1,4%	0,0006

¹ Dane w oparciu o różnice w zakresie częstości występowania zdarzeń w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 3,3 roku.

Śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległa znamiennej zmianie (śmiertelność całkowita — odpowiednio 185 i 212 zdarzeń, $p = 0,17$; śmiertelność

z przyczyn sercowo-naczyniowych — odpowiednio 74 i 82 zdarzenia, $p = 0,51$). W analizach w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) korzystny wpływ atorwastatyny stwierdzano u mężczyzn, jednak nie u kobiet, co najprawdopodobniej spowodowane było niewielką częstością występowania badanych zdarzeń w podgrupie kobiet. Śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była liczbowo większa u kobiet (śmiertelność całkowita — odpowiednio 38 i 30 zdarzeń; śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych — odpowiednio 17 i 12 zdarzeń), jednak różnice te nie były statystycznie istotne. Odnotowano istotne interakcje lecznicze w zależności od stosowanego wyjściowo leku hipotensyjnego. Częstość występowania głównego punktu końcowego (zakończonej zgonem choroby wieńcowej plus niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego) uległa istotnemu zmniejszeniu w przypadku stosowania atorwastatyny przez pacjentów przyjmujących jednocześnie amlodypinę [HR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$], jednak nie w przypadku stosowania atorwastatyny przez pacjentów przyjmujących jednocześnie atenolol [HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$].

Wpływ stosowania atorwastatyny na choroby układu krążenia zakończone i niezakończone zgonem oceniano też w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez chorób układu krążenia w wywiadzie i ze stężeniem LDL-C nieprzekraczającym 4,14 mmol/L (160 mg/dL) i stężeniem TG nieprzekraczającym 6,78 mmol/L (600 mg/dL). U każdego z pacjentów występował co najmniej 1 spośród następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali albo atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę ($n = 1428$), albo placebo ($n = 1410$) przez okres obserwacji, którego mediana wyniosła 3,9 roku.

Wartości bezwzględnego i względnego zmniejszenia ryzyka dla atorwastatyny były następujące:

Rodzaj zdarzenia	Względne zmniejszenie ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna wobec placebo)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka ¹ (%)	p
Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 wobec 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 wobec 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem)	48%	21 wobec 39	1,3%	0,0163

¹ Dane w oparciu o różnice w zakresie częstości występowania zdarzeń w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 3,9 roku.

CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA — przeszłokrotna angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych cech świadczących o różnicach w efekcie leczniczym w zależności od płci, wieku czy wyjściowego stężenia LDL-C. Stwierdzono korzystną tendencję, jeśli chodzi o wskaźnik śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie otrzymującej atorwastatynę, $p = 0,0592$).

Kolejny udar mózgu

W badaniu SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) oceniano wpływ stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę lub placebo na wystąpienie udaru mózgu

u 4731 pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których w poprzednich 6 miesiącach wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*). Osoby uczestniczące w badaniu były w wieku od 21 do 92 lat (średni wiek — 63 lata), średnie wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich 133 mg/dL (3,4 mmol/L) i 60% stanowili mężczyźni. Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dL (1,9 mmol/L) podczas otrzymywania atorwastatyny i 129 mg/dL (3,3 mmol/L) podczas otrzymywania placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 roku.

Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego obejmującego zakończony lub niezakończony zgonem udar mózgu o 15% (HR 0,85; 95% CI: 0,75-1,00; $p = 0,05$ albo po skorygowaniu wartości o czynniki wyjściowe 0,84; 95% CI: 0,71-0,99; $p = 0,03$) w porównaniu z placebo. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w przypadku atorwastatyny i 8,9% (211/2366) w przypadku placebo.

W analizie post hoc stwierdzono, że stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg — w porównaniu z placebo — prowadzi do zmniejszenia częstości występowania udaru niedokrwienności [9,2% (218/2365) wobec 11,6% (274/2366), $p = 0,01$] i zwiększenia częstości występowania udaru krwotocznego [2,3% (55/2365) wobec 1,4% (33/2366), $p = 0,02$].

- Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym w wywiadzie w momencie włączania do badania (7/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI: 0,84-19,57), natomiast ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienności było w obu grupach podobne (3/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 1,64; 95% CI: 0,27-9,82).
- Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z zawałem zatokowym w wywiadzie w momencie włączania do badania (20/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71-14,61), natomiast jeżeli chodzi o ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienności, to było ono u tych pacjentów zmniejszone (79/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 102/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57-1,02). Możliwe, że wypadkowe ryzyko udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów z zawałem zatokowym w wywiadzie, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

Śmiertelność całkowita wyniosła 15,6% (7/45) w przypadku atorwastatyny i 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów z udarem krwotocznym w wywiadzie. Śmiertelność całkowita wyniosła 10,9% (77/708) w przypadku atorwastatyny i 9,1% (64/701) w przypadku placebo w podgrupie pacjentów z zawałem zatokowym w wywiadzie.

Dzieci i młodzież

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

Przeprowadzono 8-tygodniowe badanie otwarte w celu oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji atorwastatyny z udziałem dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C nieprzekraczającym 4 mmol/L. Do badania włączono 39 dzieci i nastolatków w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat w I stadium dojrzałości płciowej wg skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat w co najmniej II stadium dojrzałości płciowej wg skali Tannera.

Dawka początkowa atorwastatyny wynosiła 5 mg na dobę w kohorcie A (w której atorwastatyna podawana była w postaci tabletek do rozgryzania i żucia) i 10 mg na dobę w kohorcie B (w której atorwastatyna podawana była w postaci tabletek). Dawkę atorwastatyny można było podwoić, jeśli w ciągu 4 tygodni leczenia nie udało się u pacjenta uzyskać docelowego stężenia LDL-C wynoszącego <3,35 mmol/L i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów odnotowano w ciągu dwóch tygodni zmniejszenie średnich wartości stężenia LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B. U pacjentów, u których dawkę podwojono, odnotowano jeszcze

większe zmniejszenie wartości wymienionych parametrów już po 2 tygodniach, przy pierwszej ocenie po zwiększeniu dawki. Średnie zmniejszenie wartości badanych parametrów gospodarki lipidowej było podobne w obu kohortach, bez względu na to, czy pacjenci otrzymywali dawkę początkową czy też podwojoną dawkę początkową. W 8 tygodniu procentowa zmiana — w stosunku do wartości wyjściowych — stężenia LDL-C wyniosła średnio 40%, a TC — 30% w całym zakresie stosowanych dawek.

W drugim badaniu otwartym prowadzonym na jednej grupie 271 chłopców i dziewcząt w wieku od 6 do 15 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) otrzymywało atorwastatinę przez okres do 3 lat. Kryteria włączenia do tego badania obejmowały potwierdzoną HeFH i wyjściowe stężenie LDL-C ≥ 4 mmol/L (około 152 mg/dL). Badanie objęło 139 dzieci w I stadium dojrzałości płciowej wg skali Tannera (na ogół w wieku od 6 do 10 lat). Stosowanie atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat rozpoczęto od dawki 5 mg (raz na dobę, w postaci tabletki do rozgryzienia i żucia). Dawka początkowa atorwastatyny dla dzieci w wieku od 10 lat wynosiła 10 mg (raz na dobę). Wszystkie dzieci mogły otrzymać wyższą dawkę, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C $< 3,35$ mmol/l. Średnia ważona dawki dla dzieci w wieku od 6 do 9 lat wyniosła 19,6 mg, natomiast średnia ważona dawki dla dzieci w wieku 10 lat i więcej — 23,9 mg. Średnia (+/odchylenie standardowe) wyjściowa wartość LDL-C wyniosła 6,12 (1,26) mmol/L (około 233 (48) mg/dL). Ostateczne wyniki — patrz tabela 3.

Dane były spójne; nie odnotowano wpływu badanego leku na jakiegokolwiek parametry wzrostu i rozwoju (wzrost, masa ciała, wskaźnik BMI, stopień dojrzałości płciowej wg skali Tannera, ocena badacza całokształtu dojrzewania i rozwoju) u dzieci i młodzieży z HeFH przyjmujących atorwastatinę w trakcie 3-letniego badania. Ocena badacza nie wykazała wpływu badanego leku na wzrost, masę ciała, wskaźnik BMI w zależności od wieku lub płci zależnie od wizyty.

TABELA 3. Wpływ atorwastatyny na obniżenie stężenia lipidów u dojrzewających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/L)						
Punkt czasowy	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Wizyta wyjściowa	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./zakończenie leczenia	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC= cholesterol całkowity; LDL-C = cholesterol LDL ; HDL-C = cholesterol HDL; TG = trójglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; punkt czasowy „miesiąc 36./zakończenie leczenia” obejmował dane z wizyty końcowej dla uczestników, którzy zakończyli udział w badaniu przed upływem planowego 36-miesięcznego okresu, jak również dane z 36 miesięcy dla pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez 36 miesięcy; „*” = wartość N w miesiącu 30. dla tego parametru wynosiła 207; „**” = wartość N dla wizyty wyjściowej dla tego parametru wynosiła 270; „***” = wartość N w miesiącu 36./w momencie zakończenia leczenia dla tego parametru wynosiła 243; „#” =g/l dla Apo B.

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

W kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym miało miejsce przedłużenie badania prowadzone w warunkach otwartej próby, 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku — 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką hipercholesterolemią zrandomizowano do grupy otrzymującej atorwastatinę (n = 140) lub grupy otrzymującej placebo (n = 47) przez 26 tygodni; po zakończeniu tego okresu wszyscy pacjenci przeszli do fazy przedłużenia badania w warunkach otwartej próby, otrzymując atorwastatinę przez kolejne 26 tygodni. Atorwastatyna podawana była w dawce 10 mg raz na dobę przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie jej dawka była stopniowo zwiększana maksymalnie do 20 mg raz na dobę, jeśli stężenie LDL-C przekraczało 3,36 mmol/L. Stosowanie atorwastatyny prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia TC, LDL-

C, TG i Apo B w osoczu podczas 26-tygodniowej fazy leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby. Podczas 26-tygodniowej fazy leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby średnia wartość stężenia LDL-C wyniosła 3,38 mmol/L (zakres: 1,81-6,26 mmol/L) w grupie otrzymującej atorwastatinę i 5,91 mmol/L (zakres: 3,93-9,96 mmol/L) w grupie otrzymującej placebo.

W dodatkowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży porównującym atorwastatinę z kolestypolem u pacjentów z hipercholesterolemią w wieku od 10 do 18 lat wykazano, że stosowanie atorwastatyny (N = 25) prowadziło do znamiennego zmniejszenia stężenia LDL-C w 26. tygodniu badania ($p < 0,05$) w porównaniu ze stosowaniem kolestypolu (N = 31).

W badaniu nad stosowaniem atorwastatyny w ramach tzw. „compassionate use”, z udziałem pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią) wzięło udział 46 pacjentów pediatrycznych, przy czym dawkę atorwastatyny modyfikowano w zależności od reakcji (osiągając u niektórych pacjentów dawkę 80 mg na dobę). Badanie to trwało 3 lata, a stężenie LDL-C obniżono o 36%.

Nie ustalono skuteczności stosowania atorwastatyny w długim okresie w okresie dzieciństwa, jeżeli chodzi o zdolność do zmniejszania chorobowości i śmiertelności w życiu dorosłym.

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań nad atorwastatiną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu hipercholesterolemii heterozygotycznej oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii złożonej (mieszanej), hipercholesterolemii pierwotnej oraz w profilaktyce występowania incydentów sercowo-naczyniowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym atorwastatyna ulega szybkiemu wchłonięciu, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania atorwastatyny zwiększa się wraz z jej dawką. Po podaniu doustnym atorwastatyna w postaci tabletek powlekanych charakteryzuje się biodostępnością rzędu 95-99% w porównaniu z roztworem doustnym. Bezwzględna dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność układowa aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Niska dostępność układowa spowodowana jest klirensem poprzedzającym przedostanie się leku do krążenia ogólnego, który zachodzi w obrębie śluzówki przewodu pokarmowego, i/lub efektem pierwszego przejścia.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna w co najmniej 98% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Atorwastatyna metabolizowana jest przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Oprócz innych szlaków metabolizmu produkty te są dalej metabolizowane drogą glukuronidacji. W warunkach *in vitro* siła hamowania reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksypochodne jest taka sama jak atorwastatyny. Za około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG CoA stwierdzanej we krwi odpowiedzialne są czynne metabolity atorwastatyny.

Eliminacja

Eliminacja atorwastatyny odbywa się głównie za pośrednictwem żółci, po tym jak lek ten zostanie zmetabolizowany w wątrobie i/lub poza nią. Atorwastatyna nie wydaje się jednak w dużym stopniu podlegać krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania atorwastatyny z osoczu w fazie eliminacji u ludzi wynosi około 14 godzin. Ze względu na obecność czynnych metabolitów okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20-30 godzin. Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna

jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych - 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: Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są wyższe u zdrowych osób w podeszłym wieku aniżeli u młodych dorosłych, podczas gdy wpływ na lipidy był porównywalny z wpływem obserwowanym w populacji młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież: W 8-tygodniowym badaniu otwartym z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym co najmniej 4 mmol/L, w I stopniu dojrzałości płciowej wg skali Tannera (N = 15) i co najmniej II stopniu dojrzałości płciowej wg skali Tannera (N = 24) stosowano atorwastatynę w dawce 5 mg lub 10 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia bądź w dawce 10 mg lub 20 mg w postaci tabletek powlekanych. W modelu farmakokinetyki populacyjnej atorwastatyny jedyną znamioną współzmienną była masa ciała. Pozorny klirens atorwastatyny po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży wydawał się być podobny do klirensu stwierdzanego u dorosłych po allometrycznym zeskalkowaniu z uwzględnieniem masy ciała. W całym zakresie narażenia na atorwastatynę i o-hydroksyatorwastatynę stwierdzano utrzymujące się zmniejszenie stężenia LDL-C i TC.

Płeć: Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet i u mężczyzn są różne (u kobiet wartość C_{max} jest około 20% wyższa, a AUC około 10% niższa). Różnice te nie mają żadnego znaczenia klinicznego i nie prowadzą do żadnych istotnych różnic we wpływie na stężenie lipidów u mężczyzn i u kobiet.

Zaburzenia czynności nerek: Choroby nerek nie mają żadnego wpływu na stężenie w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów ani na stężenie lipidów.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z przewlekłą poalkoholową chorobą wątroby (Child-Pugh B) stężenie w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów jest znacznie zwiększone (około 16-krotnie, jeżeli chodzi o C_{max} , i około 11-krotnie, jeżeli chodzi o AUC).

Polimorfizm genu *SLOCI1B1*: Wychwyt wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA przez wątrobę, w tym atorwastatyny, odbywa się za pośrednictwem transportera OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem genu *SLCO1B1* istnieje ryzyko zwiększonego narażenia na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rhabdmiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w zakresie genu kodującego OATP1B1 (genu *SLOCO1B1* c.521CC) wiąże się z większym o 2,4 razy narażeniem na atorwastatynę (AUC) niż ma to miejsce u osób bez tego wariantu genotypowego (c.521TT). U tych pacjentów możliwy jest też genetycznie upośledzony wychwyt wątrobowy atorwastatyny. Nie wiadomo, jaki może to mieć wpływ na skuteczność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W baterii 4 badań *in vitro* i 1 badania *in vivo* nie stwierdzono, aby atorwastatyna wykazywała potencjał mutageny i klastogeny. Choć u szczurów atorwastatyna okazała się nie wywierać działania rakotwórczego, to u myszy przy wysokich dawkach (prowadzących do ekspozycji przekraczającej od 6 do 11 razy AUC_{0-24h} osiągane u ludzi przy najwyższych zalecanych dawkach) stwierdzano występowanie przypadków gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic.

Istnieją dowody naukowe z badań doświadczalnych na zwierzętach na to, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wywierała żadnego wpływu na płodność ani nie działała teratogenie, choć w dawkach toksycznych dla matek u szczurów i królików stwierdzano działania toksyczne w stosunku do płodów. Podczas ekspozycji samic szczura na wysokie dawki atorwastatyny stwierdzano opóźnione dojrzewanie potomstwa i zmniejszoną przeżywalność pourodzeniową. U szczurów stwierdzono dowody na przechodzenie atorwastatyny przez łożysko. U szczurów stężenie w osoczu atorwastatyny

jest podobne do stężenia stwierdzanego w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna / celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia węglan
Kopowidon VA 64
Krospowidon (typ B)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry white Y-1-7000
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Calipra jest pakowany w blistry PVC/TE/PVDC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku.

Tabletki dostępne są w opakowaniach po 30 sztuk.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak 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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče

Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20938

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

04.02.2013

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

10.10.2024