

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin Krka, 10 mg, tabletki powlekane

Atorvastatin Krka, 20 mg, tabletki powlekane

Atorvastatin Krka, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atorvastatin Krka, 10 mg, tabletki powlekane

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

Atorvastatin Krka, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Atorvastatin Krka, 40 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	10 mg, tabletki powlekane	20 mg, tabletki powlekane	40 mg, tabletki powlekane
Laktoza jednowodna (mg/tabletka)	56,9	113,8	227,6

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

10 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o średnicy 6 mm

20 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o średnicy 8 mm

40 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o średnicy 10 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Atorvastatin Krka jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i trójglicerydów u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z

hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w przypadku niewystarczającej skuteczności stosowania diety i innych niefarmakologicznych metod leczenia.

Produkt leczniczy Atorvastatin Krka jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. afereza cholesterolu LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Atorvastatin Krka pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem leczniczym Atorvastatin Krka.

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

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

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona (mieszana) hiperlipidemia

U większości pacjentów wystarczająca jest dawka 10 mg produktu leczniczego Atorvastatin Krka podawana raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Leczenie należy rozpoczynać od 10 mg produktu leczniczego Atorvastatin Krka na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatinę w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatinę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. aferezę LDL), lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach zapobiegania pierwotnego stosowana dawka atorwastatyny wynosiła 10 mg na dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Atorvastatin Krka należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Atorvastatin Krka jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Hipercholesterolemia

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

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

Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są dość ograniczone. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak na ich podstawie nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania.

W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie może być stosowanie innych mocy/postaci farmaceutycznych atorwastatyny.

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).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atorvastatin Krka przeznaczony jest do stosowania doustnego. Atorwastatynę podaje się w dawce pojedynczej o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Atorvastatin Krka jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy, przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy,
- w ciąży, w okresie karmienia piersią, u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących

- skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6),
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas trwania leczenia, należy wykonać badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększone stężenie aminotransferaz, powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększonego stężenia aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN), zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Atorvastatin Krka (patrz punkt 4.8).

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

Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Stężenia Cholesterolu (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

W dokonanej *post-hoc* analizie podtypów udaru u pacjentów bez choroby wieńcowej serca, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny (ang. TIA), stwierdzono częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększenie ryzyka zaobserwowano zwłaszcza u pacjentów z przebytym przed przystąpieniem do badania udarem krwotocznym lub zatokowym mózgu. Dla tych pacjentów stosunek ewentualnego ryzyka do korzyści wynikających z zastosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny; przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

Przed leczeniem

Atorwastatyna powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy. W następujących przypadkach należy zbadać aktywność kinazy kreatynowej (CK) przed rozpoczęciem leczenia statynami:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym,
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów,
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do rhabdomyolizy,
- w sytuacjach, gdy możliwe jest zwiększenie stężenia statyny w osoczu, np. w przypadku interakcji (patrz punkt 4.5) lub szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacji genetycznych (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści wynikających z leczenia, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych.

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

Pomiar stężenia kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn podwyższających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (>5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia

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

Jednoczesne podawanie z innymi lekami

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, takie jak: rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może również wzrosnąć w przypadku jednoczesnego podawania 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. W przypadku stosowania tych leków, należy, w miarę możliwości, rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (niewywołującego interakcji).

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.

Jeżeli jednak stosowanie tych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatiną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z takiego sposobu leczenia. Jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się obniżenie maksymalnej dawki atorwastatyny. Ponadto, w przypadku leków będących silnymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć obniżenie dawki początkowej atorwastatyny. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Atorvastatin Krka nie wolno podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi kwas fusydowy działającymi ogólnoustrojowo ani w okresie 7 dni od zakończenia leczenia kwasem

fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni, licząc od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Atorvastatin Krka i kwasu fusydowego można rozważać wyłącznie po szczegółowej analizie indywidualnego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ryzyko miopatii i (lub) rhabdomiolizy 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 Atorvastatin Krka 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

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w czasie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i podwyższona temperatura). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre wyniki badań sugerują, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą spowodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Jednakże ryzyko to jest mniejsze niż korzyści dla układu naczyniowego wynikające ze stosowania statyn, więc nie powinno być ono powodem zaprzestania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo wynosi 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni pozostawać zarówno pod kontrolą kliniczną, jak i biochemiczną zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem 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 podawanie leków będących inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększonego stężenia atorwastatyny w osoczu oraz zwiększać ryzyko miopatii. Ryzyko takie może również wzrosnąć przy jednoczesnym podawaniu atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą wywoływać miopatię, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymibu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Badania wykazały, iż leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4 znacząco zwiększają stężenie atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz informacje szczegółowe poniżej). W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy HIV, takich jak: rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itp.). W przypadku, gdy nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć obniżenie początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zaobserwowano również zwiększone ryzyko miopatii w przypadku zastosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami. Nie prowadzono badań interakcji oceniających działanie amiodaronu czy werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują działanie CYP3A4, dlatego jednoczesne podawanie ich z atorwastatyną może zwiększać narażenie na atorwastatynę. Z tego powodu należy rozważyć obniżenie dawki maksymalnej atorwastatyny. Zaleca się zatem prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej po rozpoczęciu leczenia oraz po zmianach dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszania stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na mechanizm podwójnej interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A i inhibicja OATP1B1 - transportera wychwyty wątrobowego), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną. Wykazano bowiem, iż podanie atorwastatyny po dawce ryfampicyny znacząco obniża stężenie atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest jednak znany. Dlatego, jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, należy uważnie monitorować skuteczność leczenia takich pacjentów.

Inhibitory transportu

Inhibitory białek transportowych mogą wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową 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). Wpływ zahamowania transporterów wychwyty w wątrobie na ekspozycję atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki oraz uważne monitorowanie skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

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

Gemfibrozyl i pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może niekiedy wywoływać działania niepożądane związane z mięśniami, w tym rabdomiolizę. Ryzyko takich zdarzeń może wzrosnąć w przypadku jednoczesnego podawania pochodnych kwasu fibrynowego oraz atorwastatyny. Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, należy zastosować najniższą dawkę atorwastatyny, jaka pozwoli na osiągnięcie celu leczenia. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych związanych z mięśniami, w tym rabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może więc wzrosnąć w przypadku jednoczesnego podawania pochodnych ezetymibu oraz atorwastatyny. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny w osoczu oraz stężenie jej aktywnych metabolitów były mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol podawano jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże, jednoczesne podawanie atorwastatyny i kolestypolu powodowało większy wpływ na lipidy, niż wówczas, gdy leki te podawano oddzielnie.

Kwas fusydowy

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

U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo uważa się za konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Kolchicina

Pomimo, iż nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kolchiciną, podczas jednoczesnego stosowania odnotowano przypadki wystąpienia miopatii. Z tego względu podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z kolchiciną należy zachować ostrożność.

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 leki

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania dawek wielokrotnych digoksyny i 10 mg atorwastatyny zaobserwowano niewielkie zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Należy prowadzić odpowiednią obserwację pacjentów przyjmujących digoksynę.

Doustne leki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych leków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężenia noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

Badania kliniczne pacjentów przewlekłe leczonych warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie dobowej dawki 80 mg atorwastatyny z warfaryną spowodowało niewielkie skrócenie (o ok. 1,7 sekundy) czasu protrombinowego w pierwszych 4 dniach dawkowania. Czas protrombinowy powracał do normy w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Pomimo, że bardzo rzadko obserwowano przypadki klinicznie istotnych interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, zaleca się pomiar czasu protrombinowego przed rozpoczęciem podawania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn oraz powtarzanie odpowiednio często badania w początkowej fazie leczenia w celu upewnienia się, że nie występuje żadna istotna zmiana czasu protrombinowego. Po stwierdzeniu, że czas protrombinowy jest stabilny, badanie należy przeprowadzać ze zwykłą częstością zalecaną dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn. W przypadku zmiany dawki lub odstawienia atorwastatyny należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej. Nie zaobserwowano krwawienia ani zmian czasu protrombinowego podczas leczenia atorwastatyną u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Dzieci i młodzież

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

Tabela 1: Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie podawany produkt leczniczy oraz schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14. do 21.)	40 mg dnia 1., 10 mg dnia 20.	9,4	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, dobową dawkę atorwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg. Zaleca się obserwację kliniczną pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/doba, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny większych niż 20 mg, zaleca się obserwację kliniczną pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dnia 5.-7., zwiększone do 400 mg BID dnia 8.), dni 4.-18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca
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	się obserwację kliniczną pacjentów.
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	
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużej ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianach dawki diltiazemu, zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	1,18	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak szczególnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak szczególnych zaleceń.
Antacyd zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się podawanie atorwastatyny razem z ryfampicyną w tym samym czasie, z zachowaniem obserwacji klinicznej.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (oddzielne dawkowanie)	40 mg SD	0,20	

Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz kliniczną obserwację pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka dobową atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

& Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego ortohydroksylogowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz 1,3-krotnie AUC dla aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i metabolitów).

** Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8-16 godz. po podaniu dawki.

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków

Atorwastatyna oraz schemat dawkowania	Jednocześnie podawany lek		
	Lek/Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Należy prowadzić odpowiednią obserwację pacjentów przyjmujących digoksynę.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne leki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28	Brak szczególnych zaleceń.
		1,19	
80 mg OD przez 15 dni	*Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak szczególnych zaleceń.

& Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Atorvastatin Krka jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Bezpieczeństwo stosowania podczas ciąży nie zostało ustalone. Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących kobiet w ciąży. Przypadki wrodzonych anomalii wywołanych podawaniem inhibitorów reduktazy HGM-CoA podczas ciąży zgłaszano rzadko. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zdolności reprodukcyjne (patrz punkt 5.3).

Leczenie atorwastatyną kobiet w ciąży może powodować zmniejszenie stężenia miewalonianu, prekursora biosyntezy cholesterolu, u płodu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na długofalowe ryzyko związane z hipercholesterolemią.

Z tego powodu, produkt leczniczy Atorvastatin Krka nie powinien być podawany kobietom w ciąży, kobietom planującym ciążę lub tym, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Atorvastatin Krka należy przerwać na czas trwania ciąży lub do czasu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania atorwastatyny lub jej metabolitów do mleka matki. Badania na szczurach wykazały, że stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są zbliżone do ich stężenia w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Atorvastatin Krka nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że atorwastatyna nie ma wpływu na płodność samic i samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Atorvastatin Krka nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Poniższa tabela, opracowana na podstawie danych z badań klinicznych i bogatego doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawia profil działań niepożądanych dla atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia.

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

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

Rzadko: neuropatia obwodowa.

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 naczyniowe

Rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból gardła i krtani, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyspepsja, nudności, biegunka.

Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, 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 martwica toksyczno-rozplywna naskórka, liszajowata reakcja polekowa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni.

Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, tendinopatia czasami powikłana zerwaniem ścięgna.

Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny.

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 czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy przewyższające 3-krotnie górną granicę normy zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK przewyższające 10-krotnie górną granicę normy wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci i młodzieży leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku <6 lat, 121 pacjentów w wieku 6-9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10-17 lat. Na podstawie dostępnych danych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

Działania niepożądane związane z grupą leków:

- Zaburzenia funkcji seksualnych.
- Depresja.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: częstość występowania będzie zależała od występowania czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż atorwastatyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość reakcji enzymatycznej i odpowiedzialnego za konwersję 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie trójglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptor LDL).

Działanie farmakodynamiczne

Atorwastatyna, hamując reduktazę HMG-CoA, zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie lipoprotein w surowicy krwi, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie oraz zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna powoduje znaczny i utrzymujący się wzrost aktywności receptora LDL, któremu towarzyszy korzystna zmiana jakości krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których zazwyczaj nie obserwowano reakcji na leki obniżające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteiny B (34% - 50%) oraz trójglicerydów (14% - 33%), jednocześnie powodując zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Podobne wyniki stwierdzono u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz z hiperlipidemią mieszaną, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz związaną z nimi śmiertelność.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W przeprowadzonym ośmiotygodniowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu typu „compassionate-use” z możliwością dowolnego wydłużenia czasu leczenia obserwowano 335 pacjentów, u 89 stwierdzono homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię. Stężenie LDL-C u tych 89 pacjentów zmniejszyło się średnio o ok. 20%. Atorwastatynę stosowano w dawkach do 80 mg na dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem obniżającym stężenie lipidów prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową serca oceniano podczas angiografii za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (ang. IVUS). W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonano u 502 pacjentów podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji zmian miażdżycowych.

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

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do średniej wartości $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), zaś w grupie leczonej prawastatyną - ze średniej wartości wyjściowej $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło także do istotnego zmniejszenia 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). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna o +5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, w porównaniu do średnio 5,2% (p<0,0001) zmniejszenia w grupie leczonej prawastatyną.

Ponieważ w badaniu stosowano atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profil bezpieczeństwa i tolerancji w obu grupach pacjentów był porównywalny.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też znaczenie kliniczne uzyskanych wyników w odniesieniu do pierwotnego i wtórnego zapobiegania wystąpieniu zdarzeń sercowo-naczyniowych jest nieznane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538, placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu

do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego, głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka o 16% ($p=0,048$). Wynikało to głównie ze zmniejszenia 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%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40-79 lat, z ujemnym wywiadem dotyczącym zawału mięśnia sercowego lub dławicy piersiowej oraz stężeniem całkowitego cholesterolu wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 3 ze zdefiniowanych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, występowanie choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C >6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano na wysokie.

Pacjentom podawano leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym na amlodypinie bądź na atenololu) oraz atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=5\ 168$) lub placebo ($n=5\ 137$).

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

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

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

CHD = choroba wieńcowa, MI = zawał mięśnia sercowego.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy istotnemu zmniejszeniu (185 w grupie leczonej atorwastatyną i 212 zgonów w grupie placebo, $p=0,17$ oraz 74 vs. 82 zgonów, $p=0,51$). W analizowanych podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) korzystne działanie atorwastatyny zaobserwowano u mężczyzn, ale nie w

grupie kobiet - prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w tej podgrupie. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (38 vs. 30 oraz 17 vs. 12), różnice te nie były statystycznie istotne. Zaobserwowano znaczącą zależność skuteczności leczenia od zastosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba niedokrwienna serca i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], podczas gdy u pacjentów leczonych atenololem nie zaobserwowano tego działania [HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$]. Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano także w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wieloośrodkowym kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatinę w dawce 10 mg na dobę ($n=1\ 428$) albo placebo ($n=1\ 410$) przez okres obserwacyjny, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Zmniejszenie bezwzględnego i względnego ryzyka w wyniku stosowania atorwastatyny było następujące:

Zdarzenie	Zmniejszenie ryzyka względnego (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego ¹ (%)	Wartość p
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem AMI, niemy MI, zgon z powodu ostrej postaci CHD, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37	83 vs. 127	3,2	0,0010
MI (zakończony lub niezakończony zgonem AMI, niemy MI)	42	38 vs. 64	1,9	0,0070
Udary mózgu (zakończone lub niezakończone zgonem)	48	21 vs. 39	1,3	0,0163

¹ Na podstawie różnicy częstości zdarzeń w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 roku.

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

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku czy wyjściowego stężenia LDL-C. Zaobserwowano korzystny trend w odniesieniu do wskaźnika śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną, $p=0,0592$).

Powtórny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) oceniono wpływ leczenia atorwastatiną w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru w grupie 4731 pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, bez choroby wieńcowej w wywiadzie (CHD). W badanej grupie 60% stanowili mężczyźni, zakres wieku wynosił od 21 do 92 lat (średni wiek 63 lata), a przeciętna

wartość wyjściowa LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). W grupie leczonej atorwastatyną średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a w grupie placebo - 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 roku.

W porównaniu z placebo atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszyła o 15% ryzyko pierwotnego punktu końcowego jakim był udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05). Odpowiednie wartości po korekcie uwzględniającej charakterystykę wyjściową pacjentów wynosiły: HR 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) dla atorwastatyny w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

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

- Ryzyko udaru krwotocznego zwiększyło się u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem krwotocznym (7/45 dla atorwastatyny vs. 2/48 dla placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko udaru niedokrwiennego było zbliżone w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny vs. 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego zwiększyło się u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem zatokowym mózgu (20/708 dla atorwastatyny vs. 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), przy czym ryzyko udaru niedokrwiennego było u tych pacjentów zmniejszone (79/708 dla atorwastatyny vs. 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Ryzyko udaru jest prawdopodobnie większe u pacjentów z przebyłym wcześniej udarem zatokowym mózgu przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

W drugim otwartym badaniu klinicznym prowadzonym u jednej grupy pacjentów wzięło udział 271 dzieci i młodzieży, zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej, w wieku od 6 do 15 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Uczestnicy badania byli leczeni atorwastatyną przez okres do trzech lat. Warunkiem włączenia do badania było występowanie potwierdzonej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i początkowe stężenie LDL-C ≥ 4 mmol/l (około 152 mg/dl). W badaniu wzięło udział 139 dzieci w stadium rozwojowym 1 w skali Tannera (w wieku od 6 do 10 lat). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci poniżej 10 lat wynosiła 5 mg (raz na dobę w postaci tabletki do rozgryzania i żucia). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 10 mg (raz na dobę). U wszystkich dzieci istniała możliwość zwiększenia dawki do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C $< 3,35$ mmol/l. Średnia ważona dawka u dzieci w wieku od 6 do 9 lat wynosiła 19,6 mg, natomiast średnia ważona dawka u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 23,9 mg.

Średnia (+/- SD) wyjściowa wartość LDL-C wynosiła 6,12 (1,26) mmol/l, co w przybliżeniu równe było 233 (48) mg/dl. Ostateczne wyniki przedstawia tabela 3.

Uzyskane dane potwierdziły brak wpływu produktu leczniczego na którykolwiek z parametrów wzrostu i rozwoju (tj. wzrost, wagę, wskaźnik BMI, stadium rozwoju według skali Tannera, ocenę ogólnego rozwoju i dojrzewania) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych atorwastatyną przez okres trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, wagę ani BMI u pacjentów podzielonych według wieku, płci i wizyt.

TABELA 3 Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)						
Punkt czasowy	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Początek badania	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Miesiąc 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Miesiąc 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***
TC = cholesterol całkowity; LDL-C = lipoproteina o niskiej gęstości C; HDL-C = lipoproteina o wysokiej gęstości C; TG = trójglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; "Miesiąc 36/ET" obejmował dane z ostatniej wizyty w przypadku pacjentów, którzy zakończyli swój udział w badaniu przed ustalonym punktem czasowym 36 miesięcy, jak również pełne dane z 36 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez 36 miesięcy; "*" = Miesiąc 30 N dla tego parametru wynosiła 207; "***" = Początek badania N dla tego parametru wyniosła 270; "****" = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wyniosła 243; "#" = g/l dla Apo B.						

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

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

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

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

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności po osiągnięciu wieku dorosłego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii i u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym atorwastatyna jest szybko wchłaniana; maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągane jest w ciągu 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa dostępność aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność przypisywana jest usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, a wydalana głównie z żółcią. Jednakże atorwastatyna nie podlega znaczącej recyrkulacji wątrobowo-jelitowej. Średni okres półtrwania atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w związku z obecnością 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.

Szczegółne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, natomiast wpływ na stężenie lipidów był porównywalny w obu grupach.

Dzieci i młodzież: w otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium ≥ 2 w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l, podawano, odpowiednio, 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania lub żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po dokonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano podobną redukcję stężenia LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{\max} około 20% większe, a AUC około 10% mniejsze). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie powodowały znaczących klinicznie różnic we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Zaburzenia czynności nerek: choroba nerek nie wpływa ani na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na skuteczność jej oddziaływania na stężenie lipidów we krwi.

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

Polimorfizm SLCO1B1: wychwyt wątrobowy wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, odbywa się za pośrednictwem anionów transportujących OATP1B1. U pacjentów, u których stwierdzono polimorfizm SLCO1B1, występuje zwiększona wrażliwość na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm kodowania genetycznego OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) związany jest z 2,4 razy wyższą wrażliwością na atorwastatynę (AUC) niż u osobników nieposiadających tego wariantu genotypu (c.521TT). U tych pacjentów może również wystąpić zmniejszenie wychwytu wątrobowego atorwastatyny. Nieznany jest wpływ polimorfizmu genetycznego na skuteczność leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania atorwastatyny nie wykazały właściwości mutagennych ani klastogennych w zestawie 4 testów *in vitro* i 1 próbie *in vivo*. Badania na szczurach nie wykazały rakotwórczego działania atorwastatyny, jednakże duże dawki podawane myszom (odpowiadające 6-11 razy większej wartości AUC_{0-24h} w porównaniu do osiągniętych u ludzi przy najwyższej zalecanej dawce) wywołały gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców oraz nowotwory wątrobowokomórkowe u samic.

Badania na zwierzętach wykazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionów i płodów. Atorwastatyna podawana szczurom, królikom i psom nie miała wpływu na płodność i nie była teratogenna, jednakże zauważono szkodliwy wpływ na płód w przypadku zastosowania u matek dawek toksycznych. U szczurów po zastosowaniu dużych dawek atorwastatyny u matek obserwowano zwolniony rozwój potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności poporodowej. W badaniach na szczurach stwierdzono, że atorwastatyna przenika przez łożysko oraz, że jej stężenie w osoczu jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie ma danych na temat przenikania atorwastatyny ani jej metabolitów do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu wodorotlenek
Sodu laurylosiarczan
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: pozwolenie nr 20121

20 mg: pozwolenie nr 20122

40 mg: pozwolenie nr 20123

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.06.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.01.2015 r.

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

15.01.2025