

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).  
Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).  
Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane Atorvastatin Genoptim 10 mg są białe lub prawie białe, mają owalny kształt, są dwuwypukłe, z wytłoczeniem „10” na jednej stronie tabletki.

Tabletki powlekane Atorvastatin Genoptim 20 mg są białe lub prawie białe, mają owalny kształt, są dwuwypukłe, z podziałką na jednej stronie i wytłoczeniem „20” na drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki powlekane Atorvastatin Genoptim 40 mg są białe lub prawie białe, mają owalny kształt, są dwuwypukłe, z podziałką na jednej stronie i wytłoczeniem „40” na drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki powlekane Atorvastatin Genoptim 80 mg są białe lub prawie białe, mają owalny kształt, są dwuwypukłe, z podziałką na jednej stronie i wytłoczeniem „80” na drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

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

Atorvastatin Genoptim jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

## Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

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

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

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

#### Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

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

#### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

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

## Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

#### Upośledzenie czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

#### Upośledzenie czynności wątroby

Atorvastatin Genoptim powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Atorvastatin Genoptim jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

## 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).

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Hipercholesterolemia*

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

W populacji pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia w odstępach 4 tygodni lub dłuższych. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę zostało poparte danymi pochodzącymi z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów oraz ograniczoną ilością danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są ograniczone. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak na ich podstawie nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania.

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

#### Sposób podawania

Lek Atorvastatin Genoptim podawany jest doustnie. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Atorvastatin Genoptim jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN),
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6),
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania produktu leczniczego, należy wykonywać badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe

i podmiotowe sugerujące uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani, aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Atorvastatin Genoptim (patrz punkt 4.8).

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

#### Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Stężenia Cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

W dokonanej analizie *post-hoc* typów udarów mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienności), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny lub zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

#### Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

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

#### *Przed leczeniem*

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

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy
- w sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2)

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

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

#### *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

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

#### *Podczas leczenia*

- Należy nakazać 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 atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (>5 razy GGN), produkt należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest  $\leq 5$  razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzuje się wystąpienie rhabdomiolizy.

#### Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rhabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą 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, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (nie wchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny 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 od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwale podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego stosowania produktu

leczniczego Atorvastatin Genoptim i kwasu fusydowego można rozważyć 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 Genoptim 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 trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta, należy przerwać leczenie statynami.

#### 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/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

#### Substancje pomocnicze

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ na atorwastatynę produktów leczniczych stosowanych jednocześnie

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może się również zwiększać przy równoczesnym stosowaniu atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Inhibitory cytochromu CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru,

darunawiru, itp.). Jeśli nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć użycie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku równoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzić do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.

#### Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznany i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

#### Inhibitory transportu

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna, letermowir) mogą zwiększyć wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty w wątroby na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).

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

#### Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być czasem związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najniższe dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

#### Kolestypol

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

#### Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania ogólnoustrojowo 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 nieznan. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (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 tych dwóch produktów odnotowano przypadki wystąpienia miopatii. Z tego względu podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z kolchiciną należy zachować ostrożność.

#### Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy 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 produkty lecznicze stosowane jednocześnie

##### Digoksyna

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

##### Doustne środki antykoncepcyjne

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

##### Warfaryna

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny, powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o ok. 1,7 sekund podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym kumarynę. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Interakcje leków

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny.

Produkt leczniczy	Atorwastatyna
-------------------	---------------



podawany w skojarzeniu i dawka	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne #
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 zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14 - 21)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	9,4	W przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8h, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, dawka stabilna	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 przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dnia 5.-7., zwiększenie do 400 mg BID w dniu 8.), dni 4.-18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	W przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących. W przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 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.

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu i dawka	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne #
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 specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest wskazane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	1,51	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	1,33	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	1,18	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się podawanie tych leków z jednoczesnym monitorowaniem klinicznym.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne pacjentów.

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu i dawka	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne #
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

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

<sup>#</sup> 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 zmniejszenie wartości AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC atorwastatyny oraz 1,3 krotnie AUC dla aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i jej metabolitów).

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

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

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

Atorwastatyna i schemat leczenia	Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu		
	Produkt leczniczy /Dawka (mg)	Zmiana w AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretynodron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń

<sup>&</sup> Oznacza stosunek terapii (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

Atorvastatin Genoptim jest przeciwwskazany w trakcie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zredukować u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też, produkt Atorvastatin Genoptim nie może być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Atorvastatin Genoptim powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące Atorvastatin Genoptim nie powinny karmić niemowląt piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Atorvastatin Genoptim nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą:

często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Częstość</b>	<b>często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Układy i narządy</b>					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia	hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja	neuropatia obwodowa		miastenia
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	zaburzenia widzenia		miastenia oczna
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne		utrata słuchu	
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń krwionośnych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka.	wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zapalenie wątroby	cholestaza	niewydolność wątroby	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, wysypka, świąd łysienie	obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, liszajowata reakcja polekowa		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	ból szyi, zmęczenie mięśni	miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, problemy dotyczące ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ścięgna	zespół toczniopodobny	immuno-zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka.			
Badania diagnostyczne	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	obecność białych krwinek w moczu			

### Badania diagnostyczne

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatinę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach

klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (>10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatinę (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne
- depresja
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)
- cukrzyca: częstość zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo od  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 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 produktu leczniczego Atorvastatin Genoptim.

W przypadku 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 lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo o niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

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

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

Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego, otwartego badania z wykorzystaniem procedury „compassionate-use”, z opcjonalną fazą dodatkową badania, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów, średnia procentowa redukcja poziomu LDL-C wyniosła około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

#### Miażdżyca

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

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

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej



wynoszącej średnio  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) ( $p < 0,0001$ ). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o 18,4%,  $p < 0,0001$ ), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%,  $p < 0,0009$ ) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%,  $p < 0,0001$ ). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartość  $p$  nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% ( $p < 0,0001$ ).

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

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

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

#### Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL, poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3 086 pacjentów (atorwastatyna:  $n=1538$ ; placebo  $n=1548$ ) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ( $p=0,048$ ). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ( $p=0,018$ ). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna)	Redukcja bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
-----------	--------------------------------	--------------------------------	--	-----------

		vs placebo)		
Zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

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

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmianie (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 212 w grupie placebo,  $p=0,17$ ; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatiną i 82 w grupie placebo,  $p=0,51$ ). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem istotnej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym  $\leq 4,14$  mmol/l ( $\leq 160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $\leq 6,78$  mmol/l ( $\leq 600$  mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

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

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo- naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 v. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070

mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)				
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszkońska angioplastyka wieńcowa.

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

### Ponowny udar mózgu

W badaniu Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwinnym (TIA) przebyłymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez choroby niedokrwiennej serca (CHD) w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w wieku 21-92 lata (średni wiek: 63 lata). Średnie wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/L) w czasie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/L) w czasie leczenia w grupie placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci udaru mózgu prowadzącego lub nieprowadzącego do zgonu o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00,  $p = 0,05$  lub 0,84, 95% CI, 0,71-0,99,  $p = 0,03$  po korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Umieralność ogólna wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

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

- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57), przy czym w obu grupach obserwowano podobne ryzyko udaru niedokrwinnego (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82).
- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym w momencie włączenia do badania (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99, 95% CI, 1,71-14,61), jednak równocześnie u osób tych obserwowano obniżenie ryzyka udaru niedokrwinnego (79/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 102/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 0,76, 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru „netto”.

W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym umieralność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) w populacji leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w populacji placebo. W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym umieralność ogólna wynosiła 10,9% (77/708) po leczeniu atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) po zastosowaniu placebo.

## Dzieci i młodzież

### Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 6-17 lat

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

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

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 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  $\geq 4$  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 dojrzwania) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych atorwastatyną przez okres trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, wagę ani BMI u pacjentów podzielonych według wieku, płci i wizyt.

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

Punkt czasowy	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Początek badania	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Miesiąc 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Miesiąc 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = cholesterol całkowity; LDL-C = lipoproteina o niskiej gęstości C; HDL-C = lipoproteina o wysokiej gęstości C; TG = trójglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; „Miesiąc 36/ET” obejmował dane z ostatniej wizyty w przypadku pacjentów, którzy zakończyli swój udział w badaniu przed ustalonym punktem czasowym 36 miesięcy, jak również pełne dane z 36 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez 36 miesięcy; „\*” = Miesiąc 30 N dla tego parametru wyniosła 207; „\*\*” = Początek badania N dla tego parametru wyniosła 270; „\*\*\*” = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wyniosła 243; „#” = g/l dla Apo B.

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

W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła faza otwarta obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesiączkujących dziewcząt w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatinę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatinę. 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 podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL-C wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatinę, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

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

W badaniu dotyczącym stosowania niezarejestrowanego leku w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatiną w dawce zależnej od reakcji na produkt leczniczy (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 atorwastatiną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu do podawania doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu produktu leczniczego przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit, zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej we krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

### Eliminacja

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

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu udział wzięły dzieci (w wieku 6-17 lat) w stadium 1 wg skali Tannera (N=15) i stadium  $\geq 2$  wg skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem cholesterolu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, którym podawano, odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w postaci tabletek do rozgryzania i żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne spadki stężenia cholesterolu LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

#### *Płeć*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Polimorfizm SLC1B1*

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1

(SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatinę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypowego (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność produktu leczniczego jest nieznany.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania karcinogennego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania wyższych dawek u myszy (uzyskano AUC 0-24h 6-11 razy wyższe niż u ludzi przy zastosowaniu najwyższej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna, jednak w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic wysokich dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa u szczurów oraz obniżoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie produktu leczniczego przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu węglan, bezwodny  
Maltoza  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza (E464)  
Hydroksypropyloceluloza  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Polisorbat 80  
Tytanu dwutlenek (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PA/Aluminium/PVC//Aluminium.

Produkt jest dostępny w opakowaniach zawierających: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65

02-255 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 18647 (10 mg), 18648 (20 mg), 18649 (40 mg), 18650 (80 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.08.2011r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2014

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

24.09.2024