CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvagen, 10 mg, tabletki powlekane
Atorvagen, 20 mg, tabletki powlekane
Atorvagen, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atorvagen, 10 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 8,75 mg laktozy.

Atorvagen, 20 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 17,5 mg laktozy.

Atorvagen, 40 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 35 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Atorvagen, 10 mg
Tabletka powlekana.
Białe do białawych, okrągłe (o średnicy 5 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczeniem „10” po jednej stronie.

Atorvagen, 20 mg
Tabletka powlekana.
Białe do białawych, okrągłe (o średnicy 7,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczeniem „20” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Atorvagen, 40 mg
Tabletka powlekana.
Białe do białawych, okrągłe (o średnicy 8,5 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczeniem „40” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atorvagen jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku powyżej 10 lat z pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią złożoną mieszaną (odpowiadającą typowi IIa lub typowi IIb według klasyfikacji Fredricksona), w przypadku niezadowalającej odpowiedzi na stosowanie specjalnej diety oraz innych niefarmakologicznych metod leczenia.

Atorvagen jest również wskazany w obniżaniu 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 pacjentów, u których ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Atorvagen pacjent powinien stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu i utrzymywać ją przez cały okres leczenia lekiem Atorvagen.

Dawki należy ustalać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C (LDL-C), celu terapeutycznego oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Modyfikację dawkowania należy przeprowadzać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi 80 mg jeden raz na dobę.

Pierwotna hipercholesterolemia oraz hiperlipidemia złożona (mieszana)
U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg produktu leczniczego Atorvagen raz na dobę. Odpowiedź na leczenie obserwuje się w ciągu 2 tygodni leczenia, a maksymalne działanie lecznicze osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Działanie leku utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Dawka początkowa wynosi 10 mg produktu leczniczego Atorvagen na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta i modyfikować w odstępach 4-tygodniowych do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększać dawkę do dawki maksymalnej 80 mg na dobę albo stosować dawkę 40 mg produktu Atorvagen jeden raz na dobę razem z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Dostępne są ograniczone dane (patrz punkt 5.1).
U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawka atorwastatyny wynosi od 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatyna powinna być stosowana u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę LDL) lub gdy inne podobne metody leczenia są niedostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
W badaniach nad prewencją pierwotną stosowana dawka wynosiła 10 mg/dobę. W celu uzyskania stężenia cholesterolu (LDL-C) odpowiadającego aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

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).

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby
Atorvagen należy stosować ostrożnie u pacjentów upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Atorvagen jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

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

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia
Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży powinno być nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu hiperlipidemii u dzieci, a pacjenci powinni być oceniani w regularnych odstępach czasu w celu oceny postępów leczenia.
U pacjentów w wieku powyżej 10 lat z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg atorwastatyny 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 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. Dla tej grupy wiekowej inne formy farmaceutyczne / dawki mogą być bardziej odpowiednie.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Atorvagen podawany jest doustnie. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo, o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi niewyjaśnionego pochodzenia, 3-krotnie przekraczającą górną granicę normy (GGN)

- W okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
- U pacjentów 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 należy przeprowadzić badania czynności wątroby oraz regularnie monitorować wyniki tych badań w czasie stosowania produktu. U pacjentów wykazujących jakiekolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby należy przeprowadzić badania kontrolne wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, powinni być monitorowani aż do normalizacji wyników badań. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz większego niż trzykrotna wartość GGN zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Atorvagen (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Atorvagen u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL)

W analizie *post-hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, którzy niedawno przeszli udar mózgu lub atak przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA- ang. *Transient Ischaemic Attack*) stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych u pacjentów leczonych dawką 80 mg atorwastatyny w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko stwierdzano zwłaszcza u pacjentów z udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym przebytym przed rozpoczęciem udziału w badaniu. U pacjentów z uprzednim udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści nie jest określony, a potencjalne ryzyko udaru krwotocznego powinno zostać starannie rozważone przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wywierać wpływ na mięśnie szkieletowe i powodować ból mięśni, zapalenie mięśni oraz miopatię, która może prowadzić do rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomiolizy) – stanu zagrażającego życiu charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością CK (>10-krotnie powyżej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Zgłaszano 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.

Przed leczeniem
Atorwastatynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- wrodzone zaburzenia mięśni w wywiadzie indywidualnym lub rodzinnym;
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów w wywiadzie;
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu;
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) – należy rozważyć konieczność przeprowadzenia

badań w kierunku innych czynników predysponujących do wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych;
- w sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. na skutek interakcji (patrz punkt 4.5) oraz w specjalnych grupach pacjentów, w tym podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko związane z rozpoczęciem leczeniem względem potencjalnych korzyści. Zalecana jest dokładna obserwacja objawów klinicznych. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacznie zwiększona (>5-krotnie powyżej GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiary aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po forsownym wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innej przypuszczalnej alternatywnej przyczyny zwiększenia aktywności CK, ponieważ interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5-krotnie powyżej GGN) należy powtórzyć oznaczenie po 5–7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia
- Należy poinstruować pacjenta, że musi natychmiast informować o wystąpieniu bólu, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza gdy towarzyszą temu zmęczenie i gorączka.
- W przypadku wystąpienia tych objawów podczas leczenia atorwastatyną należy oznaczyć u pacjenta aktywność CK, a w przypadku jej znacznego zwiększenia (>5-krotnie powyżej GGN) należy odstawić lek.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK wynosi ≤ 5-krotnie powyżej GGN.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć ponowne zastosowanie atorwastatyny lub rozpoczęcie stosowania innej statyny, w najmniejszej dawce i przy ścisłym monitorowaniu stanu pacjenta.
- Leczenie atorwastatyną należy przerwać w przypadku klinicznie istotnego zwiększenia aktywności CK (>10-krotnie powyżej GGN) lub w przypadku wystąpienia lub podejrzenia rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomiolizy).

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi
Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (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, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone 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 (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

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

Nie należy podawać atorwastatyny jednocześnie z preparatami kwasu fusydowego do stosowania ogólnoustrojowego lub w terminie 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym również przypadki zgonów) (patrz

punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpi ból, tkliwość lub jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni.

Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, w których niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Śródmiąższowa choroba płuc
Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie przed długi okres czasu, opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Może się ona objawiać dusznością, suchym kaszlem i pogorszeniem stanu ogólnego (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W razie podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, terapię statynami należy przerwać.

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^2, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Atorvagen zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Atorvagen zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletce, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu.”

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne 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 być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4
Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 [np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych wleczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru , itp.].W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne 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 oceniając wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil, są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać 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 leczniczych u pacjenta.

Inhibitory transportu
Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna, letermowir) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu 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 związane w 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 odpowiednio 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. Jednak wpływ na lipidy był większy, gdy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden z tych leków.

Kwas fusydowy
Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu ogólnoustrojowym kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy ma charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny lub oba) jest nieznany. Obserwowano przypadki rabdomiolizy (w tym również przypadki zgonów) u pacjentów otrzymujących taką kombinację.

Jeżeli leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym jest niezbędne, należy przerwać stosowanie atorwastatyny na cały czas stosowania kwasu fusydowego (patrz punkt 4.4).

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

Wpływ atorwastatyny na inne leki 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 produktu Atorvagen 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 około 1,7 sekundy 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 ze środkami 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 środków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji między poszczególnymi lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Zakres interakcji w populacji dzieci i młodzieży nie jest znany. Wymienione powyżej interakcje dla dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4 powinny być brane pod uwagę dla populacji pediatrycznej.

Interakcje leków

Tabela 1: Wpływ równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania	**Atorwastatyna**		
	Dawka (mg)	**Stosunek AUC[&]**	**Zalecenia kliniczne[#]**
Typranawir 500 mg BID / Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14. do 21. dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	9,4	W przypadku gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 h, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dzień, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Glekaprewir 400 OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Lopinawir 400 mg BID / 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 5.–7. dnia, zwiększone do 400 mg BID 8. dnia), w dniach 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	
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg, SD	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg w OD	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 specjalnych zaleceń
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.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg, SD	1,35	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne pacjentów.
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
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg, SD	1,12	W przypadku gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg, SD	0,20	W przypadku gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie kliniczne.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg, SD	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne pacjentów.
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 28 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

[&] Oznacza stosunek AUC dla atorwastatyny podawanej z danym lekiem do AUC dla 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 szklanki zawierającej 240 ml soku grejpfrutowego także powodowało obniżenie wartości AUC dla aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz AUC dla składników aktywnych (atorwastatyny i metabolitów) oraz 1,3-krotnie AUC dla aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA.
** Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8–16 godz. po podaniu dawki.
OD = raz na dobę; SD = dawka pojedyncza; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy dziennie

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych równocześnie

Atorwastatyna i sposób dawkowania	**Produkt leczniczy podawany równocześnie**		
	Produkt leczniczy / Dawka (mg)	**Stosunek AUC[&]**	**Zalecenia kliniczne**
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretyndron 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

[&] Oznacza stosunek AUC dla danego leku podawanego z atorwastatyną do leku podawanego 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

Ciąża
Produkt leczniczy Atorvagen jest przeciwwskazany w okresie 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 szkodliwy wpływ 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 Atorvagen nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Atorvagen powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że 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 metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych kobiety stosujące Atorvagen 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 mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 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.

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1 000, <1/100); rzadko (≥1/10 000, <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często
	Anafilaksja	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenie smaku, amnezja	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa	Rzadko
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
	Zaburzenia widzenia	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka	Często
	Wymioty, ból brzucha (części dolnej i górnej), odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Cholestaza	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka skórna, świąd, wypadanie włosów	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy; wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	Często
	Ból szyi, zmęczenie mięśni	Niezbyt często
	Miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zerwanie mięśnia, tendinopatia (niekiedy z powikłaniem w postaci zerwania ścięgna)	Rzadko
	Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko
	Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, zmęczenie, gorączka	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	Często
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często

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 atorwastatynę. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

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

Efekt klasy
W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne.
- Depresja.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: Częstość występowania zależeć będzie od obecności bądź braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI>30kg/m^2, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież
Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym trwającym przez okres 3 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 klinicznych dotyczących bezpieczeństwa zawiera dane dotyczące 520 dzieci i młodzieży, u których stosowano atorwastatynę, spośród których 7 pacjentów było w wieku <6 lat, 121 pacjentów było w wieku od 6 do 9 lat, a 392 pacjentów było w wieku od 10 do 17 lat. Na podstawie dostępnych danych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

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 przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, należy zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby oraz aktywność CK w surowicy. Ponieważ atorwastatyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu hemodializa nie zwiększa w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, odpowiedzialnego za przekształcenie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości) , które są uwalniane do krwi i transportowane do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny o 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.

Działanie farmakodynamiczne
Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptorów LDL połączonego z korzystnymi zmianami jakościowymi krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W badaniu oceniającym zależność odpowiedzi na leczenie od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30–46%), cholesterolu LDL-C (o 41–61%), apolipoproteiny B (o 34–50%) oraz triglicerydów (o 14–33%). Atorwastatyna powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C oraz apoliproteiny A_1. Wyniki te potwierdzają się u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, nierodzinnymi postaciami hipercholesterolemii i hiperlipidemią mieszaną, w tym również u chorych z cukrzycą insulinoniezależną.

Stwierdzono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury *compassionate use*, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, 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 oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby IVUS wykonywano na początku badania oraz po upływie 18 miesięcy 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 (główne kryterium badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Występowała statystycznie znamienna różnica działania atorwastatyny w porównaniu z działaniem prawastatyny (p=0,02). Wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. konieczność wykonania rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, śmierć wieńcowa) nie był oceniany w tym badaniu.

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) uległo zmniejszeniu do wartości średniej 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), natomiast w grupie leczonej prawastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu do wartości średniej 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znaczące zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC) o 34,1% (prawastatyna o 18,4%; p<0,0001), średniego stężenia triglicerydów (TG) o 20% (prawastatyna o 6,8%; p<0,0009), a średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0; p<0,0001). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) o 2,9% (prawastatyna o 5,6%; wartość p =NZ). Stwierdzono zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4% w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu ze zmniejszeniem o 5,2% w grupie leczonej prawastatyną (p<0,0001).

Wyniki badania uzyskano stosując dawkę 80 mg. Z tego powodu nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też, znaczenie kliniczne tych wyników z uwzględnieniem pierwotnej oraz wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

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, 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 naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na powodującą zgon i niepowodującą zgonu 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, bez uprzedniego zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej, ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej 3 spośród uprzednio ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa w wywiadzie rodzinnym występująca u krewnego pierwszego stopnia, TC: HDL-C >6, choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz/albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do udziału w badaniu ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano jako wysokie.

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

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego pod wpływem atorwastatyny przedstawiał się następująco:

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

[1]Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lat.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennemu zmniejszeniu (odpowiednio 185 wobec 212 zdarzeń, p=0,17 oraz 74 wobec 82 zdarzeń, p=0,51). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie z powodu małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn

sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (odpowiednio 38 wobec 30 oraz 17 wobec 12), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Stwierdzono natomiast znamienną zależność skuteczności leczenia od wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego badania (choroba wieńcowa zakończona zgonem plus zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32–0,69); p=0,00008), czego nie obserwowano u pacjentów leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59–1,17); p=0,0287).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang.Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) – randomizowanym,wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku 40–75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz stężeniem LDL-C wynoszącym ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) i TG wynoszącym ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię oraz makroalbuminurię.

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

Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego pod wpływem atorwastatyny przedstawiał się następująco:

Zdarzenie	**Zmniejszenie ryzyka względnego (%)**	**Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)**	**Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego[1] (%)**	**Wartość p**
Duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (powodujący zgon i niepowodujący zgonu ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, zabieg rewaskularyzacji, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

[1]Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.
CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych różnic w efektach leczenia w zależności od płci, wieku pacjenta ani wyjściowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję dotyczącą wskaźnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo wobec 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną; p=0,0592).

Ponowny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu oceniano u 4731 pacjentów, którzy przebyli w ciągu poprzednich 6 miesięcy udar mózgu lub atak przejściowego niedokrwienia (TIA), bez choroby wieńcowej w wywiadzie. 60% pacjentów stanowili mężczyźni w wieku 21–92 lat (średni wiek 63 lata) z wyjściowym średnim stężeniem LDL wynoszącym 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 1,9 mmol/l (73 mg/dl) w grupie leczonej atorwastatyną oraz 3,3 mmol/l (129 mg/dl) w grupie, której podawano placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego badania, tj. udaru mózgu zakończonego lub niezakończonego zgonem, o 15% (HR 0,85; 95% CI: 0,72–1,00; p=0,05 oraz 0,84; 95% CI: 0,71–0,99; p=0,03 po skorygowaniu względem czynników wyjściowych) w porównaniu z placebo. Śmiertelność ogólna wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

W analizie *post-hoc* podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg powodowało zmniejszenie częstości występowania udaru niedokrwiennego (218/2365); 9,2% wobec 274/2366; 11,6%, p=0,01) oraz zwiększenia częstości występowania udaru krwotocznego (55/2365; 2,3% wobec 33/2366; 1,4%, p=0,02) w porównaniu z placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu po przebyciu udaru krwotocznego (7/45 dla atorwastatyny wobec 2/48 dla placebo; HR 0,46; 95%CI: 0,84–19,57), natomiast ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego było w obu grupach zbliżone (3/45 dla atorwastatyny wobec 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI: 0,27–9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu po przebyciu zawału lakunarnego (20/708 dla atorwastatyny wobec 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71–14,61), natomiast ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego było u tych pacjentów również zmniejszone (79/708 dla atorwastatyny wobec 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57-1,02). Możliwe, że ryzyko „netto" wystąpienia udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów z zawałem lakunarnym w wywiadzie, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

W podgrupie pacjentów z przebytym udarem krwotocznym śmiertelność ogólna wynosiła 15,6% (7/45) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w grupie otrzymującej placebo. W podgrupie pacjentów z przebytym udarem lakunarnym śmiertelność ogólna wynosiła 10,9% (77/708) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

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

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥4 mmol/l oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i tolerancję stosowania atorwastatyny. Do badania zakwalifikowano 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. W grupie A było 15 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 12 lat będących w 1 fazie wg. skali dojrzałości płciowej Tannera, natomiast w grupie B było 247 dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat będących w ≥ 2 fazie wg. skali dojrzałości płciowej Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w grupie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do żucia i 10 mg na dobę w postaci tabletki w grupie B. Jeśli pacjent nie osiągnął docelowego stężenia LDL-C <3,35 mmol/l w 4. tygodniu badania i atorwastatyna była dobrze tolerowana, możliwe było podwojenie stosowanej dawki.

Średnie stężenie LDL-C, VLDL-C i apolipoproteiny B uległo zmniejszeniu w drugim tygodniu u wszystkich badanych. U pacjentów, u których podwojono dawkę, dodatkowe obniżenie stężeń zaobserwowano w trakcie pierwszego badania już po 2 tygodniach od zwiększenia dawki. Średnie procentowe obniżenie stężeń parametrów lipidowych było podobne w obu badanych grupach, niezależnie od tego, czy pacjenci byli leczeni dawką początkową, czy jej dawką podwójną. Średnia zmiana procentowa od wartości wyjściowej dla LDL-C i całkowitego cholesterolu wynosiła w tygodniu 8 odpowiednio 40% i 30% w całym zakresie dawkowania.

W drugim otwartym badaniu klinicznym, prowadzonym z udziałem jednej grupy pacjentów wzięło udział 271 dzieci i młodzieży, zarówno płci męskiej jaki żeńskiej w wieku od 6 do 15 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Uczestnicy badania byli leczeni atorwastatyną przez okres maksymalnie trzech lat. Warunkiem włączenia do badania było występowanie potwierdzonej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i początkowe stężenie cholesterolu LDL-C ≥4 mmol/l (około 152 mg/dl). W badaniu wzięło udział 139 dzieci w stadium rozwojowym 1 w skali Tannera (ogólnie 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 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 aż 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, masę ciała, wskaźnik BMI, stadium rozwoju według skali Tannera, ocenę ogólnego rozwoju i dojrzewania dokonaną przez badacza) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, leczonych atorwastatyną przez czas trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, masę ciała ani wskaźnik 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)#
Punkt wyjścia	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 = triglicerydy; 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: wartość N dla tego parametru wyniosła 207; „**"= Początek badania: wartość N dla tego parametru wyniosła 270; „***" = Miesiąc 36/ET: wartość N dla tego parametru wyniosła 243; „#" = jednostka g/l dla Apo B.

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

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby, kontrolowanym placebo, kontynuowanym w postaci badania otwartej fazy, uczestniczyło 187 chłopców i dziewcząt po pokwitaniu, w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 14,1 lat), z heterozygotyczną

hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników badania randomizowano do grupy leczonej przez 26 tygodni atorwastatyną (n=140) lub placebo (n=47). Następnie obie grupy były leczone atorwastatyną przez kolejne 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie dawka atorwastatyny wynosiła 10 mg raz na dobę. Jeżeli stężenie LDL-C wynosiło >3,36 mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg raz na dobę. W czasie 26-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą atorwastatyna znacząco obniżała stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, TG oraz apolipoproteiny B. Po 26-tygodniowej fazie z podwójną ślepą próbą, średnie stężenie LDL-C w grupie leczonej atorwastatyną wynosiło 3,38 mmol/l (zakres 1,81 – 6,26 mmol/l) i odpowiednio 5,91 mmol/l (zakres 3,93 – 9,96 mmol/l) w grupie stosującej placebo.

W dodatkowym badaniu pediatrycznym z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią, w wieku od 10 do 18 lat, porównującym atorwastatynę z kolestypolem, wykazano, że po 26 tygodniach leczenia, w grupie leczonej atorwastatyną (n=25) uzyskano istotne obniżenie stężenia LDL-C ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą leczoną kolestypolem (n=31).

W badaniu typu „compassionate use" uczestniczyło 46 dzieci z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną), u których stosowano atorwastatynę, zwiększając dawki stosownie do odpowiedzi na leczenie (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie prowadzono przez 3 lata: stężenie LDL-C obniżyło się o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do 6 lat leczonych z powodu hipercholesterolemii heterozygotycznej oraz u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, u których atorwastatyna była stosowana w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii złożonej (mieszanej), pierwotnej hipercholesterolemii oraz w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania u dzieci młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Atorwastatyna wchłania się szybko po podaniu doustnym; maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania wzrasta proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Dostępność biologiczna atorwastatyny po przyjęciu tabletek powlekanych wynosi 95–99% w porównaniu z dostępnością biologiczną atorwastatyny w postaci roztworu doustnego. Całkowita dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa dostępność aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest spowodowana wstępnym klirensem przez błonę śluzową przewodu pokarmowego i (lub) tak zwanym metabolizmem pierwszego przejścia przez wątrobę.

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

Metabolizm
Atorwastatyna jest metabolizowana z udziałem cytochromu P 450 3A4 do pochodnych orto- i para-hydroksylowych oraz 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 metabolity orto- i para-hydroksylowe jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja
Po przejściu wątrobowych i (lub) pozawątrobowych przemian metabolicznych atorwastatyna jest

wydalana głównie z żółcią. Jednak nie wydaje się, aby atorwastatyna ulegała w istotnym stopniu wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny w osoczu człowieka wynosi około 14 godzin. Z powodu obecności czynnych metabolitów okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20–30 godzin.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – 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 czynnych metabolitów w osoczu jest wyższe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, jednak działanie zmniejszające stężenie lipidów we krwi jest w obu grupach porównywalne.

Dzieci i młodzież
W 8-tygodniowym, otwartym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥4 mmol/l, będących w 1 fazie dojrzałości płciowej wg skali Tannera (n=15), oraz w ≥ 2 fazie dojrzałości płciowej wg skali Tannera (n=24), stosowano atorwastatynę w dawkach, odpowiednio, 5 mg lub 10 mg na dobę w postaci tabletek do żucia lub 10 mg lub 20 mg na dobę w postaci tabletek powlekanych. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Pozorny klirens atorwastatyny stosowany doustnie u tych pacjentów okazał się zbliżony do wartości u dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała Obserwowano spójne obniżenie stężenia LDL-C i triglicerydów w całym zakresie stosowanych dawek atorwastatyny oraz o-hydroksyatorwastatyny.

Płeć
Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różni się od stężenia u mężczyzn (u kobiet stężenie maksymalne w osoczu jest w przybliżeniu o 20% większa, a wartość AUC jest o 10% mniejsza niż u mężczyzn). Różnice te nie mają znaczenia klinicznego, a różnica we wpływie na stężenie lipidów we krwi u kobiet i mężczyzn nie jest znacząca.

Zaburzenia czynności nerek
Choroby nerek nie mają wpływu na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu oraz ich działanie na lipidy we krwi.

Zaburzenia czynności wątroby
Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} i AUC są w przybliżeniu odpowiednio 16-krotnie i 11-krotnie wyższe) u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby spowodowaną alkoholizmem (skala Child-Pugh B).

Polimorfizm SLOC1B1:
W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (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 rakotwórczego atorwastatyny u szczurów, jednak 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 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
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
L-arginina
Laktoza
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysta butelka na tabletki z HDPE z zakrętką z PP, zawierająca 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 lub 500 tabletek.

Blistry oPA/Alu/PVC/Alu, zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 oraz 100 tabletek; opakowania kalendarzowe zawierające 28 tabletek lub opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

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

Atorvagen, 10 mg, tabletki powlekane: 18239
Atorvagen, 20 mg, tabletki powlekane: 18240
Atorvagen, 40 mg, tabletki powlekane: 18241

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2022