# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane
Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane
Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Atorvastatin Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

*Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

*Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i lecytyna sojowa.
*Atorvastatin Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 43,75 mg laktozy jednowodnej i 0,061 mg lecytyny sojowej.

*Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 87,5 mg laktozy jednowodnej i 0,122 mg lecytyny sojowej.

*Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane*
Każda tabletka powlekana zawiera 175 mg laktozy jednowodnej i 0,244 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

*Atorvastatin Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane*
Białe, eliptyczne [9,8 mm x 5,2 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem "AS" po jednej stronie i ,,10" po drugiej stronie.

*Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane*
Białe, eliptyczne [12,3 mm x 6,5 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem "AS" po jednej stronie i ,,20" po drugiej stronie.

*Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane*
Białe, eliptyczne [15,5 mm x 8,1 mm], tabletki powlekane, z wytłoczeniem "AS" po jednej stronie i ,,40" po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Atorvastatin Aurovitas jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u 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 Aurovitas 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 Atorvastatin Aurovitas pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem Atorvastatin Aurovitas. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu- LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia oraz 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 atorwastatyny 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 Atorvastatin Aurovitas 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 atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

*Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna*
Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).
Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę 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.

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

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

*Równoczesne podawanie 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 hipercholesterolemią rodzinną 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. Dawkę leku należy dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie lub większych. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę jest potwierdzone danymi z badań u dorosłych oraz ograniczonymi danymi klinicznymi z badań przeprowadzonych na dzieciach z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 10 lat uzyskane w badaniach otwartych. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Inne postacie farmaceutyczne/moce mogą być bardziej odpowiednie dla tej populacji.

Sposób podawania
Atorvastatin Aurovitas podawany jest doustnie. Każdą dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo. Można je zażywać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

## 4.3 Przeciwwskazania

Atorvastatin Aurovitas jest przeciwwskazany u pacjentów:
- z nadwrażliwością na atorwastatynę, orzeszki ziemne lub soję, lub 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.

- w ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- leczonych lekami przeciwwirusowymi przeciw zapaleniu wątroby typu C, jak glecaprewir/pibrentaswir.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby
Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania produktu leczniczego, należy wykonać okresowe 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 Atorvastatin Aurovitas (patrz punkt 4.8).

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

Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Stężenia Cholesterolu (Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)
W dokonanej analizie post-hoc typów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienny), 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 bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwiennym 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 rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (> 10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

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

*Przed leczeniem*
- Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. 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 rabdomiolizy
- 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 ≤ 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 podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

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

*Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi*
Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z 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 / rytonawir itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), (np. boceprewiru, telaprewiru, elbaswiru / grazoprewiru, ledypaswiru/sofosbuwiru) 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 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 dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statyną na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza. Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie atorwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Atorvastatin Aurovitas 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 jakiekolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy mogące świadczyć o miopatii.

*Dzieci i młodzież*
Nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w 3-letnim badaniu opartym na ocenie całkowitego dojrzewania i rozwoju, ocenie stadium Tannera i pomiarze wysokości i masy ciała (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$^2$, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

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

Atorvastatin Aurovitas zawiera lecytynę sojową, patrz punkt 4.3.

**Atorvastatin Aurovitas zawiera sód**
Produkt leczniczy Atorvastatin Aurovitas zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co oznacza, że zasadniczo „jest wolny od sodu".

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

*Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę*
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transporterów wątrobowych, polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Wykazano również, że atorwastatyna jest substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), co może ograniczać wchłanianie atorwastatymy w jelitach oraz wydalanie z żółcią (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 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 w leczeniu WZW C (np. elbaswiru/grazoprewiru) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itd.). 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 oceniające 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 u pacjenta.

*Inhibitory białek transportowych*
Inhibitory białek transportowych mogą wzmagać ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermovir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie rozkładu atorwastatyny tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP prowadząc do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów uczestniczących w wychwycie wątrobowym na ekspozycję na atorwastatynę 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 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 (stosunek 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 stosowano tylko jeden lek.

*Kwas fusydowy*
Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas równoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Jednoczesne podawanie tych leków może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Mechanizm tej interakcji (ani farmakodynamiczny, ani farmakokinetyczny) jest dotąd nieznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym kilka zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w tym skojarzeniu.

Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, należy przerwać stosowanie atorwastatyny na czas leczenia kwasem fusydowym (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.

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

Wpływ atorwastatyny na inne 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 produktu Atorvastatin Aurovitas 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 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 nieznany. 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 równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

| Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania | Atorwastatyna | | |
|---|---|---|---|
| | Dawka (mg) | Współczynnik 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 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/dzień, stabilna dawka | 10 mg OD przez 28 dni | 8,7 | |
| Glecaprewir 400 mg OD/ Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni | 10 mg OD przez 7 dni | 8,3 | Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi glekaprewir lub |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | pibrentaswir jest przeciwwskazane (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 | |
| Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni | 10 mg OD przez 28 dni | 1,74 | Brak specjalnych zaleceń. |
| Elbaswir 50 mg OD/ Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni | 10 mg SD | 1,95 | Dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać dawki dobowej 20 mg podczas jednoczesnego podawania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir. |
| 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. |
| Sok grejpfrutowy, 240 mL OD* | 40 mg, SD | 1,37 | Jednoczesne spożywanie dużych |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane. |
| 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 żołądkowy zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni | 10 mg OD przez 4 tygodnie | 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 początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. |
| Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni | 40 mg SD | 1,03 | Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. |
| 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. |

[&] Reprezentuje stosunek leczenia (podawany jednocześnie lek plus atorwastatyna w porównaniu do samej atorwastatyny).

[#] Patrz punkt 4.4 i 4.5 dla istotnych zmian klinicznych

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej szklanki 240 ml soku grejpfrutowego spowodowało również zmniejszenie AUC o 20,4% dla aktywnego metabolitu ortohydroksy. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC atorwastatyny, a AUC aktywnych (atorwastatyny i metabolitów) inhibitorów reduktazy HMGCoA 1,3-krotnie.

**Współczynnik oparty na pojedynczej próbce pobranej 8-16 h po podaniu dawki.

**OD = raz dziennie, SD = pojedyncza dawka, BID = dwa razy dziennie, TID = trzy razy dziennie, 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) | Współczynnik 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<br>- noretyndron 1 mg<br>- etynyloestradiol 35 µg | 1,28<br>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. |

[&] Reprezentuje wskaźnik leczenia (jednocześnie stosowany lek plus atorwastatyna w porównaniu do samej atorwastatyny).
* Jednoczesne podawanie wielu dawek atorwastatyny i fenazonu wykazało niewielki lub brak wykrywalnego efektu w klirensie fenazonu.

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża
Atorwastatyna jest przeciwwskazana 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 zwykłe zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego atorwastatyny nie wolno stosować u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem Atorvastatin Aurovitas 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 aktywnych metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące atorwastatynę nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
W badaniach na zwierzętach, nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Atorvastatin Aurovitas nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16066 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 produktu leczniczego na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

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

*Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*
Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Rzadko: małopłytkowość.

*Zaburzenia układu immunologicznego*
Często: reakcje alergiczne.
Bardzo rzadko: anafilaksja.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*
Często: hiperglikemia.
Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja.

*Zaburzenia psychiczne*
Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

*Zaburzenia układu nerwowego*
Często: ból głowy.
Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja.
Rzadko: neuropatia obwodowa.
Częstość nieznana: miastenia.

*Zaburzenia oka*
Niezbyt często: nieostre widzenie.
Rzadko: zaburzenia widzenia.
Częstość nieznana: miastenia oczna.

*Zaburzenia ucha i błędnika*
Niezbyt często: szumy uszne.
Bardzo rzadko: utrata słuchu.

*Zaburzenia naczyniowe*
Rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych.

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*
Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa.

*Zaburzenia żołądka i jelit*
Często: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka.
Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*
Niezbyt często: zapalenie wątroby.
Rzadko: cholestaza.
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*
Niezbyt często: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie.
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka, liszajowata reakcja polekowa.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*
Często: bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców.
Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni.
Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, pęknięcie mięśni, problemy dotyczące ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna.

Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny.
Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*
Bardzo rzadko: ginekomastia.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*
Niezbyt często: złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka.

*Badania diagnostyczne*
Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi.
Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano 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 produktu 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).

*Dzieci i młodzież*
Pacjenci pediatryczni w wieku od 10. do 17. lat leczeni atorwastatyną mieli profil działań niepożądanych podobny do profilu pacjentów otrzymujących placebo, najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w obu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były infekcje. Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w 3-letnim badaniu opartym na ocenie ogólnego dojrzewania i rozwoju, ocenie stadium Tannera i pomiarze wysokości i masy ciała. Profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u pacjentów pediatrycznych był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa atorwastatyny u dorosłych pacjentów.

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 329 pacjentów w wieku 10–17 lat. W oparciu o dostępne dane częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci jest podobna jak u dorosłych.

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 zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m$^2$, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

### 4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. 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 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 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 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 podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). 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 ± 0,7 mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,04 ± 0,8 mmol/l (78,9 ± 30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,85 ± 0,7 mmol/l (110 ± 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 produktów 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 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 ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 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 vs placebo) | Redukcja bezwzględnego ryzyka (%)1 | Wartość p |
|---|---|---|---|---|
| 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 |

[1] 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 znamiennemu zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, p=0,17; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną 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 atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamienną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i 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 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 ≤ 4,14 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym ≤ 6,78 mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę 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[1] (%) | 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 vs. 127 | 3,2% | 0,0010 |
| Zawał mięśnia sercowego (zakończony lub 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 | 1,43% | 0,0163 |

[1] 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 = przezskórna 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 niedokrwiennym (TIA) przebytymi 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 trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego 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 niedokrwiennych (218/2365, 9,2% wobec 274/2366, 11,6%, p=0,01) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu do placebo.

- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebytym 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 niedokrwiennego (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebytym 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 niedokrwiennego (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 przebytym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru „netto".

W podgrupie pacjentów z przebytym 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 przebytym 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 ≥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 6–12 lat w stadium 1 w skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku 10–17 lat w stadium ≥2 w 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 badaniu otwartym, w pojedynczym ramieniu badania brało udział 271 dzieci płci męskiej i żeńskiej z HeFH w wieku 6-15 lat, które leczono atorwastatyną przez okres do trzech lat. Włączenie do badania wymagało potwierdzenia obecności HeFH i wyjściowego poziomu LDL-C > 4 mmol/L (około 152 mg/dL). Badaniem objęto 139 dzieci w stadium rozwojowym Tanner 1 (ogólnie w wieku 6-10 lat). Dawkę atorwastatyny (raz na dobę) rozpoczynano od dawki 5 mg (tabletka do żucia) u dzieci w wieku poniżej 10 lat. U dzieci w wieku 10 lat i powyżej rozpoczęto podawanie atorwastatyny (raz na dobę) od dawki 10 mg. U wszystkich dzieci można było zwiększać dawkę, w celu osiągnięcia < 3,35 mmol/L LDL-C. Średnia ważona dawki dla dzieci w wieku od 6 do 9 lat wynosiła 19,6 mg, a średnia ważona dawki dla 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 stanowiło około 233 (48) mg/dL. W celu uzyskania więcej informacji, patrz poniżej Tabela 3.

Dane wykazały brak działania leku na którykolwiek z parametrów wzrostu i rozwoju (tj. wzrost, waga, BMI, stadium Tannera, ocena przez badacza całkowitego dojrzewania i rozwoju) u dzieci i młodzieży z HeFH otrzymujących leczenie atorwastatyną w ciągu 3 lat trwania badania. Nie odnotowano efektu działania badanego leku na wzrost, masę ciała, BMI według wieku lub płci podczas wizyt kontrolnych.

**Tabela 3 Działanie atorwastatyny zmniejszające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/L)**

| Punkt czasowy | N | TC (S.D.) | LDL-C (S.D.) | HDLC (S.D.) | TG (S.D.) | Apo B (S.D.) # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Linia bazowa | 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 = cholesterol niskiej gęstości-C; HDL-C = cholesterol wysokiej gęstości-C; TG = trójglicerydy ; Apo B = apolipoproteina B; „Miesiąc 36/ET" włączyli dane dotyczące ostatecznych wizyt dla podmiotów, które zakończyły uczestnictwo przed planowanym 36-miesięcznym punktem czasowym, jak również pełne dane z 36 miesięcy dla podmiotów konkurujących z 36-miesięcznym uczestnictwem ; „*"= Miesiąc 30 N dla tego parametru wynosił 207; „**"= Linia bazowa N dla tego parametru wynosiła 270; „***" = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wynosił 243; „#"=g/L dla Apo B.

*Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 10–17 lat*

W podwójnie ślepym badaniu kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza 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 atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Przez kolejne 26 tygodni wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę. Przez pierwsze 4 tygodnie podawano dawkę 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Jeśli stężenie LDL-C wynosiło > 3,36 mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg. Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B w osoczu. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81 – 6,26 mmol/l) w grupie przyjmującej atorwastatynę, 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 produktu leczniczego w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na

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 atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii, i u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii mieszanej, hipercholesterolemii pierwotnej oraz 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 ≥ 98%.

*Metabolizm*
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do orto- i parahydroksylowych pochodnych 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 w 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, polipeptydu 1B1 transportującego aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) oraz polipeptydu 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Wykazano również, że atorwastatyna jest substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), co może ograniczać wchłanianie atorwastatymy w jelitach oraz wydalanie z żółcią.

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 z udziałem dzieci (w wieku 6–17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium ≥ 2 w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania i żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w tabletkach powlekanych raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne spadki stężenia 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 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 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 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

Mannitol
Kopowidon
Sodu węglan
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (zawiera krzemionkę koloidalną, bezwodną i celulozę mikrokrystaliczną)
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Lecytyna sojowa
Guma ksantan

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dawki 10 mg, 20 mg, 40 mg:
Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Dawka 10 mg i 20 mg:
Blister PVC/PE/PVdC/Aluminium.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Dawka 40 mg:
Blister PVC/PE/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Atorvastatin Aurovitas jest pakowany w blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister PVC/PE/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku, jako opakowanie alternatywne.

Wielkości opakowań:
14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg – 23841
20 mg – 23842
40 mg – 23843

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2022-12-02

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

09.10.2024