CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvastatin STADA, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atorvastatin STADA, 40 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci soli wapniowej).
Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 368,67 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Atorvastatin STADA, 40 mg, tabletki powlekane
Białe do białawych, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, długości około 16,3 mm. Linia podziału na tabletce ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

<u>Hipercholesterolemia</u>

Produkt Atorvastatin STADA jest wskazana jako uzupełnienie diety, w celu obniżenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL, apolipoproteiny B lub triglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z pierwotną hipercholesterolemią (odmiana heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub złożoną (mieszaną) hiperlipidemią (odpowiadającą typowi II a i typowi II b wg klasyfikacji Fredericksona), jeżeli stosowanie diety oraz innego leczenia niefarmakologicznego nie są wystarczająco skuteczne.

Produkt Atorvastatin STADA jest również wskazany w celu zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL u dorosłych osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną razem z innym leczeniem zmniejszającym stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie nie jest możliwe.

<u>Zapobieganie chorobom serca i naczyń</u>

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 produktem Atorvastatin STADA należy zalecić pacjentowi, aby stosował standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i utrzymywał ją przez cały okres leczenia produktem Atorvastatin STADA.

Dawkę należy określić indywidualnie, na podstawie wartości wyjściowych stężenia cholesterolu-LDL, celu leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie lub dłuższych. Maksymalna dawka dobowa wynosi 80 mg raz na dobę.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów właściwa dawka wynosi 10 mg produktu Atorvastatin STADA na dobę. Działanie jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie lecznicze występuje w ciągu 4 tygodni. Działanie leku utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Leczenie u pacjentów należy rozpoczynać od 10 mg produktu Atorvastatin STADA na dobę. Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do maksymalnej 80 mg na dobę lub podawać dawkę 40 mg atorwastatyny raz na dobę w skojarzeniu z produktami wiążącym kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować dodatkowo do innego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów we krwi (np. LDL afereza), lub jeśli nie można stosować innego leczenia.

Zapobieganie chorobom serca i naczyń

W badaniu klinicznym, którego celem było zapobieganie pierwotne, dawka wynosiła 10 mg na dobę. W celu utrzymania stężenia cholesterolu-LDL zgodnie z aktualnymi wytycznymi może być konieczne zastosowanie większych dawek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, produkt Atorvastatin STADA należy stosować z ostrożnością (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Atorvastatin STADA jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność atorwastatyny stosowanej w zalecanych dawkach u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne jak u innych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia
Stosowanie u dzieci i młodzieży powinno mieć miejsce wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu populacji pediatrycznej, a pacjentów należy poddawać regularnej ocenie w celu oceny postępu leczenia.

U pacjentów w wieku 10 lat i starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę i może być stopniowo zwiększana do 20 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać w zależności od indywidualnej reakcji oraz tolerancji pacjenta pediatrycznego. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży leczonych dawkami większymi niż 20 mg, co odpowiada około 0,5 mg/kg mc. są ograniczone.

Doświadczenie ze stosowaniem u dzieci w wieku od 6 do 10 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Atorwastatyna nie jest wskazana do leczenia pacjentów w wieku poniżej 10 lat.

Dla tej populacji mogą być właściwe inne postaci farmaceutyczne i (lub) inna moc produktu.

Sposób podawania

Atorvastatin STADA jest przeznaczony do stosowania doustnego. Każdą dawkę dobową należy zażyć jednorazowo, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt Atorvastatin STADA jest przeciwwskazany u pacjentów:
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład tego produktu leczniczego,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, 3-krotnie większym niż górna granica normy,
- podczas ciąży, podczas karmienia piersią, u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują właściwej antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia należy wykonywać badania kontrolne czynności wątroby. Badania czynności wątroby należy wykonać, jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe możliwego uszkodzenia wątroby. Pacjentów, u których wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz należy monitorować aż do czasu normalizacji wyniku(ów) badań. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz 3 razy większego, niż górna granica normy, zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Atorvastatin STADA (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Atorvastatin STADA u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

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

Analiza *post-hoc* podtypów udaru u pacjentów bez choroby wieńcowej (ang. Coronary Heart Disease, CHD), u których wystąpił niedawno udar mózgu lub przemijające epizody niedokrwienne (ang. TIA), wykazała większe ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego u pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko występowało u pacjentów po udarze krwotocznym lub udarze lakunarnym w wywiadzie przed rozpoczęciem badań. Współczynnik korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie został ustalony u pacjentów po

udarze krwotocznym i po udarze lakunarnym w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną należy rozważyć ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Działanie na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może bardzo rzadko wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować ból mięśni, zapalenie mięśni i miopatię, która może z kolei powodować rabdomiolizę, stan potencjalnie zagrażający życiu, charakteryzujący się zwiększeniem aktywności CK (ponad 10 razy więcej, niż górna granica normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może powodować niewydolność nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Atorwastatynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do rabdomiolizy.
W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) przed rozpoczęciem leczenia statynami:
- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowana miopatia w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym,
- miopatia powiązana z wcześniejszym stosowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie,
- zaburzenia czynności wątroby i (lub) nadużywanie alkoholu,
- u pacjentów w podeszłym wieku (wiek >70 lat) należy rozważyć konieczność oznaczenia aktywności CK, mając na uwadze występowanie innych czynników predysponujących do rabdomiolizy,
- przypadki, w których może wystąpić zwiększenie aktywności CK, jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz szczególne populacje, w tym subpopulacje genetyczne (patrz punkt 5.2).

W tych przypadkach należy dokładnie rozważyć ryzyko związane z leczeniem, uwzględniając możliwe korzyści i potencjalne ryzyko i zaleca się uważną obserwację kliniczną.

Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad 5 razy większa niż górna granica normy).

Badanie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub gdy występują inne czynniki, które mogą powodować zwiększenie aktywności CK, ponieważ interpretacja wyników może być utrudniona. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (ponad 5 razy większa niż górna granica normy), należy powtórzyć oznaczenie po 5–7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia:

- Należy wytłumaczyć pacjentowi znaczenie konieczności natychmiastowego zgłaszania bólu mięśni, kurczów mięśni lub osłabienia ich siły, zwłaszcza jeśli tym objawom towarzyszy osłabienie i gorączka.
- Jeżeli te objawy występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK i w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (ponad 5 razy większa niż górna granica normy) należy przerwać leczenie.
- Jeżeli objawy mięśniowe są ciężkie lub powodują codzienny dyskomfort dla pacjenta, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK ≤ 5 razy większa niż górna granica normy.
- Jeżeli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć dalsze stosowanie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą lekarza.
- Jeżeli wystąpi znaczące klinicznie zwiększenie aktywności CK (> 10 razy większa niż górna granica normy) lub rabdomioliza, lub jest podejrzenie rabdomiolizy, należy przerwać leczenie atorwastatyną.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, stripentol, ketokonazol, worikonazol, itrakonazol, posakonazol, inhibitory proteazy, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir i podobne). Ryzyko wystąpienia miopatii może być także zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny i ezetymibu. Jeśli to możliwe, zamiast tych produktów leczniczych należy rozważyć zastosowanie innego leczenia (nie wchodzącego w interakcje).

Jeżeli jednoczesne stosowanie atorwastatyny oraz wyżej wymienionych leków jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z leczenia. Zaleca się zastosowanie u pacjentów niższej dawki maksymalnej atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z lekami, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Dodatkowo, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny oraz zaleca się prowadzenie właściwego monitorowania klinicznego tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atorwastatyny i kwasu fusydowego, w związku z tym podczas leczenia kwasem fusydowym należy rozważyć okresowe przerwanie podawania atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny, jako klasa leków, powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii w stopniu, w którym właściwe jest wdrożenie oficjalnego sposobu postępowania u chorych na cukrzycę. Jednakże, korzyści ze zmniejszenia ryzyka naczyniowego po zastosowaniu statyny przeważają nad ryzykiem rozwoju cukrzycy i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statyną. U pacjentów z czynnikami ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować stan kliniczny i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza podczas długoterminowego leczenia, zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Może ona dawać objawy takie jak: duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W razie podejrzenia, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenia statynami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Brak badań rozwojowych produktu dotyczących bezpieczeństwa stosowania w populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Produkt Atorvastatin STADA zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem dla białek transportowych, np. transportera OATP1B1. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka wystąpienia miopatii. To ryzyko może być także zwiększone podczas skojarzonego podawania atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą indukować miopatię, jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 powoduje znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz specyficzne informacje poniżej). Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worikonazolu, itrakonazolu, posokonazolu oraz inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, azatanawiru, indawiru, darunawiru i podobnych). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i atorwastatyny, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny oraz zleca się prowadzenie właściwego monitorowania klinicznego tych pacjentów (patrz Tabela 1).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii zaobserwowano podczas skojarzonego podawania erytromycyny i statyn. Nie przeprowadzono badań interakcji oceniających działanie amiodaronu lub werapamilu na stężenie atorwastatyny. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność CYP3A4, i podawane z atorwastatyną mogą powodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć podanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny oraz zleca się prowadzenie właściwego monitorowania klinicznego tych pacjentów. Po rozpoczęciu leczenia oraz w trakcie dostosowywania dawki inhibitora zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie produktów indukujących cytochrom P450 3A4 (np. efewirenz, ryfampicyna, dziurawiec) i atorwastatyny może powodować zmienne zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 i hamowanie transportera pobierania hepatocytów OATP1B1), nie jest zalecane jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny było powiązane ze znaczącym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Niemniej jednak, działanie ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znane i, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy uważnie obserwować pacjentów w celu oceny skuteczności leczenia.

Inhibitory transportu białek

Inhibitory transportu białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać ustrojową ekspozycję na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Nie wiadomo, jak wpływa zahamowanie transporterów wychwytu wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów, należy rozważyć możliwość podania mniejszej dawki oraz zaleca się prowadzenie właściwego monitorowania skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl i pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może czasem powodować wystąpienie incydentów mięśniowych, w tym rabdomiolizy. Ryzyko miopatii indukowanej przez atorwastatynę jest zwiększone podczas

jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy stosować najmniejszą dawkę atorwastatyny, która pozwoli osiągnąć cel terapeutyczny, i należy właściwie kontrolować pacjentów (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z występowaniem zaburzeń mięśniowych, w tym rabdomiolizy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny ryzyko wystąpienia tych incydentów może być zwiększone. Zaleca się uważne monitorowanie tych pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ulegało zmniejszeniu (o mniej więcej 25%), jeśli kolestypol był podawany razem z produktem Atorvastatin STADA. Jednakże działanie hipolipemizujące było większe, jeśli Atorvastatin STADA i kolestypol były podawane razem, niż kiedy podawano je osobno.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy atorwastatyną i kwasem fusydowym. Podobnie jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie zaburzeń mięśniowych, w tym rabdomiolizy, jeśli atorwastatyna była podawana razem z kwasem fusydowym. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Należy uważnie obserwować pacjentów i właściwe może być czasowe przerwanie podawania atorwastatyny.

Wpływ atorwastatyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

Wielokrotne, jednoczesne podawanie digoksyny i 10 mg atorwastatyny powodowało nieznaczne zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Należy uważnie obserwować pacjentów leczonych digoksyną.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie produktu Atorvastatin STADA i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężenia noretysteronu i etynyloestradiolu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów otrzymujących leczenie warfaryną przez długi czas, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę powodowało niewielkie zmniejszenie, o mniej więcej 1,7 sekundy, czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni leczenia, a wartość ta powracała do normy w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Chociaż zgłaszano tylko bardzo rzadko przypadki interakcji z lekiem przeciwzakrzepowym o znaczeniu klinicznym, przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy oraz na początku leczenia wystarczająco często wykonywać to badanie w celu zapewnienia, czy nie występują znaczące zmiany czasu protrombinowego. Jeśli zostanie udokumentowane, że czas protrombinowy jest stabilny, zalecane jest dalsze monitorowanie czasu protrombinowego w odstępach właściwych dla pacjentów leczonych lekami p przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny. W przypadku zmiany dawki lub przerwania leczenia atorwastatyną należy powtórzyć taką samą procedurę postępowania. Leczenie atorwastatyną nie jest powiązane z występowaniem krwawienia lub zmianami wartości czasu protrombinowego, jeśli pacjenci nie przyjmują antykoagulantów.

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny

Jednocześnie podawane produkty lecznicze oraz ich dawkowanie	atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC[&]	Zalecenia kliniczne[#]
tipranawir 500 mg dwa razy na dobę / rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, przez 8 dni (dni od 14 do 21)	40 mg 1. dnia, 10 mg 2.dnia	↑ 9,4 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, nie należy podawać dawki większej niż 10 mg na dobę. Zalecana jest obserwacja kliniczna tych pacjentów.
cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stała dawka	10 mg raz na dobę przez 28 dni	↑ 8,7 razy	
lopinawir 400 mg dwa razy na dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	20 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 5,9 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się podawanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. Jeśli dawka atorwastatyny jest większa niż 20 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna tych pacjentów.
klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę, przez 9 dni	80 mg raz na dobę przez 8 dni	↑ 4,4 razy	
sakwinawir 400 mg dwa razy na dobę/rytonawir 300 mg dwa razy na dobę od 5-7 dnia, zwiększony do 400 mg dwa razy na dobę 8. dnia, dni 5-18, 30 minut po podaniu dawki atorwastatyny	40 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 3,9 razy	Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się podawanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. Jeśli dawka atorwastatyny jest większa niż 40 mg, zalecana jest obserwacja kliniczna tych pacjentów.
duranawir 300 mg dwa razy na dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, przez 9 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 3,3 razy	
itrakonazol 200 mg raz na dobę, przez 4 dni	40 mg, dawka standardowa	↑ 3,3 razy	
fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę dobę / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 2,5 razy	
fosamprenawir 1400 mg dwa razy na, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	↑ 2,3 razy	
nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	10 mg raz na dobę przez 28 dni	↑ 1,7 razy[^]	Brak specjalnych zaleceń.
sok grejpfrutowy, 240 ml raz na dobę*	40 mg, dawka standardowa	↑37%	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas leczenia atorwastatyną.
diltiazem 240 mg raz na dobę, przez 28 dni	40 mg, dawka standardowa	↑51%	Po rozpoczęciu leczenia lub podczas

			dostosowywania dawki diltiazemu zaleca się właściwą obserwację kliniczną tych pacjentów.
erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka standardowa	↑33%^	U tych pacjentów zaleca się stosowanie najmniejszej dawki maksymalnej i właściwą obserwację kliniczną.
amlodypina 10 mg, jednorazowa dawka	80 mg, dawka standardowa	↑18%	Brak specjalnych zaleceń.
cymetydyna 300 mg cztery razy na dobę, przez 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ o mniej niż 1% ^	Brak specjalnych zaleceń.
zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy zawierająca tlenek magnezu i glinu, 30 ml cztery razy na dobę, przez 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 4 tygodnie	↓ 35% ^	Brak specjalnych zaleceń.
efawirenz 600 mg raz na dobę, przez 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
ryfampina 600 mg raz na dobę, przez 7 dni (podawanie jednoczesne)	40 mg, dawka standardowa	↑30%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, podczas leczenia skojarzonego atorwastatyną i ryfampiną zaleca się obserwację kliniczną.
ryfampina 600 mg raz na dobę, przez 5 dni (dawki podawane osobno)	40 mg, dawka standardowa	↓ 80%	
gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni	40 mg, dawka standardowa	↓ 35%	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i obserwację kliniczną pacjentów.
fenofibrat 160 mg raz na dobę	40 mg, dawka standardowa	↑3%	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i obserwację kliniczną pacjentów.

& Dane podane jako ↑ x-razy reprezentują prosty wskaźnik pomiędzy podawaniem jednoczesnym i podaniem samej atorwastatyny (np. ↑ 1 raz = bez zmian). Dane podane jako % reprezentują względną różnicę w stosunku do samej atorwastatyny (np. 0% = bez zmian).

W celu oceny znaczenia klinicznego – patrz punkty 4.4 oraz 4.5.

* Zawiera jedną lub więcej komponent, które powodują zahamowanie CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP3A4. Spożycie jednej szklanki 240 ml soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie AUC o 20,4% czynnego ortohydroksylowego metabolitu. Spożycie dużej ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny i AUC czynnych substancji (atorwastatyny i metabolitów) 2,5 razy.

^ Odpowiada całkowitej aktywności atorwastatyny.

Zwiększenie oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na właściwości farmakokinetyczne innych, jednocześnie podawanych, produktów leczniczych

Atorwastatyna i jej dawkowanie	Jednocześnie podawane produkty lecznicze		
	Produkt leczniczy / dawka (mg)	Zmiana AUC[&]	Zalecenia kliniczne
80 mg raz na dobę przez 10 dni	digoksyna 0,25 mg raz na dobę, przez 20 dni	↑15%	Pacjentów leczonych digoksyną należy właściwie monitorować.
40 mg raz na dobę przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne raz na dobę, przez 2 miesiące - noretysteron1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑28% ↑19%	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg raz na dobę przez 15 dni	* fenazon, 600 mg, dawka standardowa	↑3%	Brak specjalnych zaleceń.

[&] Dane podane jako % reprezentują względną różnicę w stosunku do samej atorwastatyny (np. 0% = bez zmian).
* Jednoczasowe podawanie wielu dawek atorwastatyny i fenazonu powodowało niewielkie lub niewykrywalne działanie na klirens fenazonu.

Zwiększenie oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Badania interakcji lekowych były przeprowadzone tylko u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży jest nieznany. Powyżej podane interakcje występujące u dorosłych oraz ostrzeżenia należy wziąć pod uwagę podając produkt u dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Produkt Atorvastatin STADA jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atorwastatyny u kobiet w ciąży. Zgłoszono rzadko przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania przedkliniczne u zwierząt wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

Podawanie atorwastatyny matce może zmniejszyć zawartość kwasu mewalonowego u płodu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Stwardnienie naczyń jest chorobą przewlekłą i przerwanie podawania podczas ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko powiązane ze zwiększonym stężeniem cholesterolu.

Z tego powodu, produkt Atorvastatin STADA nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, podejmujących próbę zajścia w ciążę lub podejrzewanych, że mogą być w ciąży. Leczenie produktem Atorvastatin STADA należy przerwać na okres ciąży lub do czasu, kiedy jest potwierdzone, że kobieta nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów, stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów jest podobne jak w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na potencjalne działania niepożądane, kobiety przyjmujące atorwastatynę nie powinny karmić piersią dzieci (patrz punkt 5.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach u zwierząt atorwastatyna nie wpływała na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Atorvastatin STADA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach z zastosowaniem atorwastatyny kontrolowanych placebo obejmujących 16 066 (8755 Lipitor wobec 7311 placebo) pacjentów leczonych przez średni okres 53 tygodni, 5,2% pacjentów leczonych atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, w porównaniu do 4% otrzymujących placebo.

W oparciu o dane z badań klinicznych i rozlegle doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tabeli poniżej podano profil działań niepożądanych dla produktu Atorvastatin STADA.

Ocena częstości występowania działań niepożądanych jest następująca: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (≤1/10 000).

Zakażenia i zarażenia pasożytami
Często: zapalenie nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: małopłytkowość.

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

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

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność..

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy.
Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, hipoestezja, zaburzenia smaku, niepamięć.
Rzadko: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka
Niezbyt często: zamazane widzenie.
Rzadko: zaburzenia widzenia.

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaparcie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt często: wymioty, ból nadbrzusza i podbrzusza, odbijanie się, zapalenie trzustki.

Zaburzenia endokrynologiczne
Niezbyt często: łysienie, hiper- lub hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych
Niezbyt często: zapalenie wątroby.
Rzadko: żółtaczka zastoinowa.
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: pokrzywka, wysypka skórna, świąd, wyłysienie.
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców.
Niezbyt często: ból szyi, męczliwość mięśni.
Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, tendonopatia, czasem powikłana przerwaniem ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka.

Badania laboratoryjne
Często: nieprawidłowe badania czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej.
Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących Atorvastatin STADA obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Te zmiany były najczęściej niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania terapii. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy) występowało u 0,8% pacjentów leczonych produktem Atorvastatin STADA. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijające u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) (ponad 3-krotnie niż górna granica normy) obserwowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, a te obserwacje są podobne jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Ponad 10-krotne zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

W związku ze stosowaniem niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:
- zaburzenia seksualne,
- depresję,
- niezwykle rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),

- cukrzycę: częstość występowania będzie zależała od tego, czy występują lub nie czynniki ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Populacja dzieci i młodzieży
Baza danych klinicznych dotycząca bezpieczeństwa stosowania obejmuje 249 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymywali atorwastatynę, a wśród tej grupy 7 pacjentów było w wieku <6 lat, 14 pacjentów było w wieku od 6 do 9 lat, a 228 – w wieku od 10 do 17 lat.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha.

Badania laboratoryjne
Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej.

W oparciu o dostępne dane, można się spodziewać, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będzie podobna jak u dorosłych pacjentów. Obecne doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa podczas długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu Atorvastatin STADA. W przypadku przedawkowania, jeśli zachodzi potrzeba, należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK w surowicy. Ze względu na silne wiązanie z białkami osocza nie można się spodziewać, aby hemodializa znacząco przyspieszyła klirens atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetytywnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny VLDL (ang. *Very Low Density Lipoproteins*) i uwalniane do krwi w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) powstają z VLDL i są katabolizowane głównie poprzez receptory LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein we krwi poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i syntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zwiększa także liczbę receptorów wątrobowych LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co powoduje przyspieszenie wchłaniania i katabolizmu LDL.
Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna powoduje znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności receptora LDL oraz korzystnie zmienia jakość krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna znacznie zmniejsza stężenie cholesterolu-LDL u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, ale ta grupa pacjentów zazwyczaj nie reaguje na leczenie zmniejszające stężenie lipidów.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30%-46%), cholesterolu-LDL (o 41%-61%), apolipoproteiny B (o 34%-50%) i triglicerydów (o 14%-33%), ale powoduje zmienne zwiększenie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Te wyniki dotyczą pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, mieszaną hiperlipidemią, w tym pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Potwierdzono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL i apolipoproteiny B powoduje zmniejszenie ryzyka ataków serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Trwają obecnie badania nad wpływem atorwastatyny na te choroby i liczbę zgonów.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

W trwającym 8 tygodni, otwartym badaniu typu „compassionate-use" z możliwością wydłużenia okresu obserwacji, wzięło udział 335 pacjentów, wśród których zidentyfikowano 89 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. U tych 89 pacjentów, średnie zmniejszenie cholesterolu-LDL wynosiło około 20%. Atorwastatyna była podawana w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL) 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 atorwastatyna 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/1 (150 ± 28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,04 ± 0,8 mmol/1 (78,9 ± 30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną - z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89 ± 0,7 mmol/1 (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio 2,85 ± 0,7 mmol/1 (110 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyną o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyną o 6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyną 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 atorwastatyna stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% (p<0,0001).
Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki. Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.
W tym badaniu nie oceniano działania intensywnego zmniejszania stężenia lipidów na główne, sercowo-naczyniowe punkty końcowe. W związku z tym, znaczenie kliniczne wyników tego badania w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji występowania zdarzeń sercowo-naczynionych jest nieznane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, 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 progu 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/1 (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 na duże.

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

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennemu zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyna i 212 w grupie placebo, p=0,17; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyna 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/1 (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym ≤ 6,78 mmol/1 (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu obecnie, 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	1,3%	0,0163

[1] Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lata.
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).

Nawracający udar mózgu

Wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg lub placebo na częstość występowania udaru mózgu oceniano w badaniu *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) u 4731 pacjentów, którzy w czasie poprzednich 6 miesięcy przebyli udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienny mózgu (TIA) i nie stwierdzano u nich choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie (CHD). Wśród pacjentów 60% stanowili mężczyźni, ich wiek wynosił 21-92 lat (średnio 63 lata), a średnie wyjściowe stężenie cholesterolu wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). U pacjentów leczonych atorwastatyną średnie stężenie cholesterolu-LDL podczas leczenia wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a u pacjentów otrzymujących placebo - 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Atorwastatyna, w porównaniu do placebo powodowała zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego wyrażonego jako zakończony zgonem lub niezakończony zgonem 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 dostosowaniu do wartości wyjściowych). Wszystkie przyczyny umieralności dla atorwastatyny wynosiły 9,1% (216/2365) wobec 8,9% (211/2366) w przypadku placebo.

W analizie „*post-hoc*”, atorwastatyna w dawce 80 mg w porównaniu do placebo zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu (218/2365; 9,2% wobec 274/2366; 11,6%; p=0.01) i zwiększała częstość występowania udaru krwotocznego mózgu (55/2365; 2,3% wobec 33/2366; 1,4%, p=0,02).

- Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu było zwiększone u pacjentów włączonych do badania, którzy przebyli wcześniej udar niedokrwienny mózgu (7/45 w przypadku atorwastatyny wobec 2/48 w przypadku placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu było podobne w obu grupach (3/45 w przypadku atorwastatyny wobec 2/48 w przypadku placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu było zwiększone u pacjentów włączonych do badania, którzy przebyli wcześniej udar jamisty mózgu (20/708 w przypadku atorwastatyny wobec 4/701 w przypadku placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu było u tych pacjentów również zwiększone (79/708 w przypadku atorwastatyny wobec 102/701 w przypadku placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe jest, że ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów, którzy wcześniej przebyli udar jamisty mózgu, otrzymujących atrowastatynę w dawce 80 mg/dobę.

W podgrupie pacjentów, którzy przebyli wcześniej udar niedokrwienny mózgu, umieralność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w przypadku atorwastatyny wobec 10,4% (5/48) w przypadku placebo. W podgrupie pacjentów, którzy przebyli wcześniej udar jamisty mózgu, umieralności ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w przypadku atorwastatyny wobec 9,1% (64/701) w przypadku placebo.

Populacja dzieci i młodzieży

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat
W trwającym 8 tygodni otwartym badaniu oceniano właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz bezpieczeństwo stosowania oraz tolerancję leczenia atorwastatyną u dzieci i młodzieży z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii i wyjściowym stężeniem cholesterolu-LDL ≥4 mmol/l. Do badania włączono 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A obejmowała 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i stopniu 1 wg Tannera. Kohorta B obejmowała 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat i stopniu wg Tannera ≥2.

W kohorcie A początkowa dawka atorwastatyny w postaci tabletek do żucia wynosiła 5 mg na dobę, kohorcie w kohorcie B – 10 mg na dobę. Dozwolone było podwojenie dawki atorwastatyny, jeśli u

pacjenta nie osiągnięto w 4. tygodniu docelowej wartości stężenia cholesterolu-LDL <3,35 mmol/l, a atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości cholesterolu-LDL, całkowitego cholesterolu, cholesterolu VLDL kohorcie apolipoproteiny ulegały zmniejszeniu po 2. tygodniu leczenia. U pacjentów, u których podwojono dawkę atorwastatyny, obserwowano dodatkowe zmniejszenie tych wartości już w 2. tygodniu leczenia, podczas pierwszej wizyty po zwiększeniu dawki. Średnie zmniejszenie wyrażone procentowo w odniesieniu do parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego czy pacjent otrzymywał zwykła czy podwojoną dawkę. W 8. tygodniu procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej cholesterolu-LDL oraz całkowitego cholesterolu wynosiła odpowiednio średnio 40% i 30%, w całym zakresie dawkowania.

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia u pacjentów pediatrycznych w wieku 10-17 lat
W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, z następującą dalej otwartą fazą obserwacji, w którym uczestniczyło 187 chłopców oraz dziewcząt po pierwszej miesiączce w wieku od 10 do 17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielano losowo do grupy otrzymującej atorwastatynę (n=140) lub placebo (47) przez 26 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatynę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, i następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie cholesterolu-LDL wynosiło >3,36 mmol/l. Podawanie atorwastatyny powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas zaślepionej fazy badania, która trwała 26 tygodni. Średnia wartość cholesterolu-LDL osiągnięta podczas leczenia atorwastatyną wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l), w porównaniu do grupy placebo, gdzie wynosiło 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l).

Dodatkowe badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej, które porównywało leczenie atrowastatyną i kolestypolem u pacjentów z hipercholesterolemią w wieku od 10 do 18 lat wykazało, że w 26 tygodniu leczenie atrwastatyną (n=25) powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL w porównaniu do grupy kolestypolu (n=31).

Badanie typu indywidualnego stosowania (compassionate use) przeprowadzono u 46 pacjentów pediatrycznych z ciężką hipercholesterolemią (w tym z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią), którzy byli leczeni atorwastatyną w dawce zwiększanej w zależności od odpowiedzi na leczenie (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atrowastatyny na dobę). Badanie trwało 3 lata: zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL wynosiło 36%.

Nie ustalono skuteczności długoterminowego leczenia atorwastatyną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) wprowadziła obowiązek przedstawiania wyników badań dotyczących stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do 6 lat, leczonych z powodu heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii oraz dotyczących dzieci w wieku od 0 do 18 lat, leczonych z powodu homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, mieszanej hipercholesterolemii i pierwotnej hipercholesterolemii, a także badań dotyczących zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2, informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym atorwastatyna wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana

usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie i (lub) efektowi pierwszego przejścia.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Te związki są następnie metabolizowane na drodze glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego na reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Eliminacja

Po przejściu wątrobowych i pozawątrobowych przemian metabolicznych, atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał recyrkulacji wątrobowo-jelitowej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny z osocza człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Specjalne 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, jednak wpływ na lipidy krwi jest porównywalny w obu grupach.

Dzieci i młodzież: w otwartym badaniu, które trwało 8 tygodni, pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (wiek 6-17 lat) zakwalifikowanych jako stopień wg Tannera 1 (n=15) oraz stopień wg Tannera 2 (n=24), i z wyjściowym stężeniem cholesterolu-LDL ≥4 mmol/l leczono atorwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg w postaci tabletek do żucia, lub atorwastatyną w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg raz na dobę. Masa ciała była jedyną zmienną objaśniającą w modelu farmakokinetycznym populacji atorwastatyny. Klirens wykazany po podaniu doustnym atorwastatyny u pacjentów pediatrycznych był podobny jak u osób dorosłych, jeśli był on dostosowany allometrycznie do masy ciała. W odniesieniu do atorwastatyny i jej ortohydroksymetabolitu obserwowano spójne zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL i całkowitego cholesterolu.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów są różne 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 mają żadnego znaczenia klinicznego, a różnice w działaniu na lipidy krwi u kobiet i mężczyzn są nieistotne.

Zaburzenia czynności nerek: zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu oraz na 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 wychwyt wątrobowy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny jest włączone białko transportowe OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem w obrębie SLOC1B, występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może powodować zwiększenie ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w zakresie genu OATP1B1

(SLOC1B1 c.521CC) jest powiązany z 2,4 razy większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) w porównaniu do osób bez tej odmiany genotypu (c.52ITT). U tych pacjentów jest też możliwe zmniejszenia wychwytu wątrobowego atorwastatyny. Nie są znane możliwe konsekwencje dotyczące skuteczności leczenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W zestawie 4 testów *in vitro* oraz 1 teście *in vivo*, nie wykazano właściwości mutagennych i klastogennych atorwastatyny. W badaniach u szczurów atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego, ale duże dawki podawane myszom (powodujące 6-12-krotne zwiększenie AUC_{0-24h} występujące u ludzi po podaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków komórek wątroby u samców i raka komórek wątroby u samic.
Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionu lub płodu. U szczurów, królików oraz psów, podawanie atorwastatyny nie wpływało na płodność i nie miało działania teratogennego, jednak, podczas podawania dawek toksycznych dla samic u szczurów i królików, obserwowano toksyczność płodową. Po ekspozycji ciężarnych samic na duże dawki atorwastatyny obserwowano opóźnienie rozwoju urodzonego potomstwa oraz zmniejszenie ich przeżywalności. U szczurów, transport substancji przez łożysko jest ewidentny. Stężenie atorwastatyny w osoczu u szczurów jest podobne jak w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Celuloza, sproszkowana
Hypromeloza
Meglumina
Skrobi glikolan sodowy typ A
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Powidon K25
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA-Al-PVC/AL.

Atorvastatin STADA, 40 mg, tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 lub 112 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18968

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

25.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.10.2012