

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atoris, 10 mg, tabletki powlekane

Atoris, 20 mg, tabletki powlekane

Atoris, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atoris, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*), w postaci soli wapniowej atorwastatyny w ilości 10,36 mg.

Atoris, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*), w postaci soli wapniowej atorwastatyny w ilości 20,72 mg.

Atoris, 40 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*), w postaci soli wapniowej atorwastatyny w ilości 41,44 mg.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Atoris, 10 mg, 20 mg, 40 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Atoris 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 nefarmakologicznych metod leczenia.

Atoris 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 oraz kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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 leczniczego Atoris raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Atoris 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 na dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek produktu leczniczego.

Upośledzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

Upośledzenie czynności wątroby

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia

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

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

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

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atoris podawany jest doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Atoris jest przeciwwskazany u pacjentów:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 leczniczego Atoris (patrz punkt 4.8).

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

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

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

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) zgłaszano w trakcie leczenia niektórymi statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się pomimo przerwania leczenia statynami, obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG-CoA i poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych.

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

Przed leczeniem

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

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy
- w sytuacjach, w których stężenie statyny 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 rhabdomyolizy.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rhabdomyolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledyipaswir z sofosbuwirem), 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 produkty lecznicze 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 podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi kwas fusydowy działającymi ogólnoustrojowo ani w okresie 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

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

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

Dzieci i młodzież

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko miopatii. Ryzyko to może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny 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, należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 [np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itp.]. Jeśli nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć użycie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku równoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na

atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może 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 transporterów

Inhibitory białek transportujących mogą wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie rozkładu atorwastatyny, tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP prowadząc do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu wątrobowego na ekspozycję na atorwastatynę w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie kliniczne pod kątem 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 z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najniższe dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

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

Kolestypol

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

Kwas fusydowy

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

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

Kolchicyna

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

Wpływ atorwastatyny na inne produkty lecznicze stosowane jednocześnie

Digoksyna

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię warfaryną jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekund podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych produktów leczniczych. 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 leczniczego u dzieci należy uwzględnić powyższe interakcje występujące u pacjentów dorosłych oraz ostrzeżenia podane w punkcie 4.4.

Interakcje leków

Tabela 1. Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Produkt leczniczy stosowany jednocześnie i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg OD/ Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
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
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	się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
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	
Elbaswir 50 mg OD/ Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Brak specjalnych zaleceń.
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 zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się podawanie tych leków z jednoczesnym monitorowaniem klinicznym.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza 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 dawki 20 mg na dobę.

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

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

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

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

Tabela 2. Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych

	Jednocześnie podawany produkt leczniczy
--	---

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.

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

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

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

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

Produkt leczniczy Atoris jest przeciwwskazany w czasie 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 w ciąży atorwastatyną może zredukować u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też produkt leczniczy Atoris nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Atoris 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 produkt leczniczy Atoris nie powinny karmić niemowląt piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Atoris nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); 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: szумы uszne.

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

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-rozplywna naskórka.

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, zerwanie mięśnia, 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 atorwastatyny 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

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

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

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 $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i, jeśli zachodzi konieczność, 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, kompetywnym 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 wychwyty 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 insulinozależną.

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 wielośrodkowego, 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, wielośrodkowym 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 znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \pm 0,7$ 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 $\leq 6,5$ 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 lat.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmianie (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 istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem istotnej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ 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 względne- go 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 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 przebyłym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), przy czym w obu grupach obserwowano podobne ryzyko udaru 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 przebyłym udarem lakunarnym w momencie włączenia do badania (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), jednak równocześnie u osób tych obserwowano obniżenie ryzyka udaru 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 przebyłym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru „netto”.

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

Dzieci i młodzież

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 6-17 lat

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 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 lek był dobrze tolerowany.

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

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

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

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

TABELA 3 Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)						
Punkt czasowy	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Początek badania	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Miesiąc 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Miesiąc 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

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

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 10-17 lat

W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, po którym nastąpiła otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących 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 leku w wyjątkowych przypadkach (ang. compassionate use) u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym hipercholesterolemią homozygotyczną) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na lek (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). Badanie było prowadzone przez 3 lata: stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

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

Europejska Agencja Leków zniósła 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 leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do orto- i para-hydroksylowych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez 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 – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

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. Jediną 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 SLCO1B1: 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 raka (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 wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastrogennego 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 leku

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

Atoris, 10 mg, Atoris, 20 mg:

Powidon

Sodu laurylosiarczan

Wapnia węglan

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Sól sodowa kroskarmelozy

Magnezu stearynian

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3000

Talk

Atoris, 40 mg:

Powidon

Sodu laurylosiarczan

Wapnia węglan

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Krospowidon

Magnezu stearynian

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Atoris, 10 mg, Atoris, 20 mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Atoris, 40 mg

Przechowywać w temperaturze nie przekraczającej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atoris, 10 mg: pozwolenie nr 9918

Atoris, 20 mg: pozwolenie nr 9919

Atoris, 40 mg: pozwolenie nr 12493

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

Atoris, 10 mg, Atoris, 20 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.07.2003 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.01.2014 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Atoris, 40 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2006 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.12.2011 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.04.2023

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii Rp – leki wydawane na receptę.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atoris, 30 mg, tabletki powlekane
Atoris, 60 mg, tabletki powlekane
Atoris, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atoris, 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Atoris, 60 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Atoris, 80 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	30 mg, tabletki	60 mg, tabletki	80 mg, tabletki
Laktoza jednowodna (mg/tabletka)	175 mg	350 mg	467 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

30 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami o średnicy 9 mm

60 mg, tabletki: białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 16 mm x 8,5 mm

80 mg, tabletki: białe do prawie białych, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 18 mm x 9 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona (mieszana) hiperlipidemia

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

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są tylko ograniczone dane (patrz punkt 5.1).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia

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

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

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Atoris jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy, przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy,
- w ciąży, w okresie karmienia piersią, u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6),
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

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

Przed leczeniem

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

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

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

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

Pomiar stężenia kinazy kreatynowej

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

Podczas leczenia

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

Jednoczesne podawanie z innymi lekami

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może również wzrosnąć w przypadku jednoczesnego podawania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledypaswir z sofosbuwirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W przypadku stosowania tych leków, należy, w miarę możliwości, rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (niewywołującego interakcji).

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

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 statynami 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 produktu

lecniczego Atoris i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększonego stężenia atorwastatyny w osoczu oraz zwiększać ryzyko miopatii. Ryzyko takie może również wzrosnąć przy jednoczesnym podawaniu atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą wywoływać miopatię, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymibu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Badania wykazały, iż leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4 znacząco zwiększają stężenie atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz informacje szczegółowe poniżej). W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru,

darunawiru, itp.). W przypadku, gdy nie można uniknąć podawania powyższych produktów leczniczych jednocześnie z atorwastatyną, należy rozważyć obniżenie początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjenta (patrz Tabela 1).

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

Induktory CYP3A4

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

Inhibitory transportu

Inhibitory białek transportowych mogą wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie rozkładu atorwastatyny, tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP prowadząc do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ zahamowania transporterów wychwyty w wątrobie na ekspozycję atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki oraz uważne monitorowanie skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

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

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

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

Ezetymib

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

Kolestypol

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

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone, gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Kolchicina

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

Wpływ atorwastatyny na inne jednocześnie stosowane leki

Digoksyna

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

Doustne leki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

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

Interakcje leków

Tabela 1: Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie podawany produkt leczniczy oraz schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).

Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14. do 21.)	40 mg dnia 1., 10 mg dnia 20.	9,4	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, dobową dawkę atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg. Zaleca się obserwację kliniczną pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/doba, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się obserwację kliniczną pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dnia 5-7., zwiększone do 400 mg BID dnia 8.), dni 4-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się obserwację kliniczną pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg BID 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużej ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianach dawki diltiazemu, zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej pacjentów.

Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	1,18	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak szczególnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak szczególnych zaleceń.
Antacyd zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się podawanie atorwastatyny razem z ryfampicyną w tym samym czasie, z zachowaniem obserwacji klinicznej.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (oddzielne dawkowanie)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz obserwację kliniczną pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zaleca się mniejszą dawkę początkową oraz obserwację kliniczną pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

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

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

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

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków

Atorwastatyna oraz schemat dawkowania	Jednocześnie podawany lek		
	Lek / Dawka (mg)	Stosunek AUC&	Zalecenia kliniczne

80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Należy prowadzić odpowiednią obserwację pacjentów przyjmujących digoksynę.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne leki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak szczególnych zaleceń.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania atorwastatyny lub jej metabolitów do mleka matki. Badania na szczurach wykazały, że stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są zbliżone do ich stężenia w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań

niepożądanych, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Atoris nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia.

Niezbyt często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: koszmary senne, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

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

Rzadko: neuropatia obwodowa.

Częstość nieznana: miastenia.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Częstość nieznana: miastenia oczna.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne.

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból gardła i krtani, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby.

Rzadko: cholestaza.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, wysypka skórna, świąd, łysienie.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni.

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

Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny.

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, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka.

Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Niezbyt często: obecność białych krwinek w moczu.

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

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

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i

dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

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

Działania niepożądane związane z grupą leków:

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość reakcji enzymatycznej i odpowiedzialnego za konwersję 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie 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 (receptor LDL).

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

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

Miażdżyca

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

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

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszyło się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do średniej wartości $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), zaś w grupie leczonej prawastatyną - ze średniej wartości wyjściowej $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło także do istotnego zmniejszenia średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o -18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o -6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%, p<0,0001). Atorwastatyna zwiększała średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna o +5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono

zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, w porównaniu do średnio 5,2% ($p < 0,0001$) zmniejszenia w grupie leczonej prawastatyną.

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

Profil bezpieczeństwa i tolerancji w obu grupach pacjentów był porównywalny.

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

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: $n=1538$, placebo: $n=1548$) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego, głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka o 16% ($p=0,048$). Wynikało to głównie ze zmniejszenia o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie - placebo: 22%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

zabiegi rewaskularyzacji łącznie				
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29	178 vs. 247	1,4	0,0006

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

CHD = choroba wieńcowa, MI = zawał mięśnia sercowego.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy istotnemu zmniejszeniu (185 w grupie leczonej atorwastatyną i 212 zgonów w grupie placebo, $p=0,17$ oraz 74 vs. 82 zgonów, $p=0,51$). W analizowanych podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) korzystne działanie atorwastatyny zaobserwowano u mężczyzn, ale nie w grupie kobiet - prawdopodobnie ze względu na niską częstość incydentów w tej podgrupie. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (38 vs. 30 oraz 17 vs. 12), różnice te nie były statystycznie znamienne. Zaobserwowano znaczącą zależność skuteczności leczenia od zastosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba niedokrwienna serca i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], podczas gdy u pacjentów leczonych atenololem nie zaobserwowano tego działania [HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$].

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

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

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

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

¹ W oparciu o różnicę częstości zdarzeń w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 roku.

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

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

Powtórny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) oceniono wpływ leczenia atorwastatyną w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru w grupie 4731 pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, bez choroby wieńcowej w wywiadzie (CHD). W badanej grupie 60% stanowili mężczyźni, zakres wieku wynosił od 21 do 92 lat (średni wiek 63 lata) a przeciętna wartość wyjściowa LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). W grupie leczonej atorwastatyną średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a w grupie placebo - 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,9 roku.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

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

TABELA 3 Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)						
Punkt czasowy	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Początek badania	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Miesiąc 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Miesiąc 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

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

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

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków 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 zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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 alkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu wodorotlenek
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa
Krospowidon (typ A)
Polisorbat 80
Magnezu stearynian (E 572)

Otoczka tabletki:

Opadry II White 85F28751:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Opakowania: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

30 mg: pozwolenie nr 18462

60 mg: pozwolenie nr 18463

80 mg: pozwolenie nr 18464

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.07.2011 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.02.2017 r. wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.08.2023

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.

Cena detaliczna wynosi odpowiednio: 9,56 zł dla Atoris® 10 mg 30 tabl.; 27,65 zł dla Atoris® 10 mg 90 tabl.; 13,71 zł dla Atoris® 20 mg 30 tabl.; 25,28 zł dla Atoris® 20 mg 60 tabl.; 39,46 zł dla Atoris® 20 mg 90 tabl.; 19,02 zł dla Atoris® 30 mg 30 tabl.; 35,10 zł dla Atoris® 30 mg 60 tabl.; 26,75 zł dla Atoris® 40 mg 30 tabl.; 48,61 zł dla Atoris® 40 mg 60 tabl.; 72,77 zł dla Atoris® 40 mg 90 tabl.; 39,46 zł dla Atoris® 60 mg 30 tabl.; 51,54 zł dla Atoris® 80 mg 30 tabl.;

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) wynosi odpowiednio: 6,61 zł dla Atoris® 10 mg 30 tabl.; 18,80 zł dla Atoris® 10 mg 90 tabl.; 7,81 zł dla Atoris® 20 mg 30 tabl.; 13,48 zł dla Atoris® 20 mg 60 tabl.; 21,76 zł dla Atoris® 20 mg 90 tabl.; 10,17 zł dla Atoris® 30 mg 30 tabl.; 17,40 zł dla Atoris® 30 mg 60 tabl.; 14,95 zł dla Atoris® 40 mg 30 tabl.; 25,01 zł dla Atoris® 40 mg 60 tabl.; 37,36 zł dla Atoris® 40 mg 90 tabl.; 21,76 zł dla Atoris® 60 mg 30 tabl.; 27,94 zł dla Atoris® 80 mg 30 tabl.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

tel.: 022 573 75 00

faks: 022 573 75 64

e-mail: info.pl@krka.biz

www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,

NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł