CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tulip, 10 mg, tabletki powlekane
Tulip, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tulip, 10 mg
Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci 10,34 mg atorwastatyny wapniowej.

Tulip, 20 mg
Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci 20,68 mg atorwastatyny wapniowej.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.
1 tabletka powlekana zawiera 33,06 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej (34,80 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tulip, 10 mg
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznakowane po jednej stronie „HLA 10”.

Tulip, 20 mg
Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznakowane po jednej stronie „HLA 20”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Tulip jest wskazany jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym z hipercholesterolemią rodzinną (wariant heterozygotyczny) lub hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne niefarmakologiczne metody leczenia jest niewystarczająca.

Tulip jest również wskazany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia
Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie korygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tulip pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i pozostawać na tej diecie w trakcie leczenia.
Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od początkowych stężeń LDL-C, celu terapeutycznego i odpowiedzi pacjenta.
Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia złożona (mieszana)
U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się stosując produkt Tulip w dawce 10 mg raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczna staje się widoczna w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zwykle w ciągu 4 tygodni. Odpowiedź ta utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna
Dawka początkowa produktu Tulip wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie i zwiększać co 4 tygodnie do dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można albo zwiększyć do maksimum 80 mg na dobę, albo zastosować lek wiążący kwasy żółciowe w skojarzeniu z atorwastatyną w dawce 40 mg raz na dobę.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna
Ilość dostępnych danych jest ograniczona (patrz punkt 5.1).
Dawka atorwastatyny u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną wynosi od 10 do 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako uzupełnienie innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub w przypadku, gdy takie metody leczenia nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom układu krążenia
W badaniach profilaktyki pierwotnej stosowano dawkę 10 mg/dobę. W celu osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL zgodnych z aktualnymi wytycznymi może być konieczne podawanie większych dawek.

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, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Dostosowanie dawki atorwastatyny nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, przyjmujących produkt leczniczy w zalecanych dawkach, są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Hipercholesterolemia:
Stosowanie produktu leczniczego w populacji pediatrycznej powinno być prowadzone tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży. Stan pacjentów należy poddawać systematycznej weryfikacji w celu oceny postępów leczenia.

U pacjentów w wieku 10 lat i starszych zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę i może być zwiększona do 20 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać, biorąc pod uwagę indywidualną reakcję pacjenta na leczenie i tolerancję. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dawek większych niż 20 mg (co odpowiada około 0,5 mg/kg mc.) są ograniczone.

Ograniczone jest również doświadczenie dotyczące dzieci w wieku od 6 do 10 lat (patrz punkt 5.1). Stosowanie atorwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat nie jest wskazane.

Dla pacjentów z tej grupy wiekowej bardziej odpowiednie mogą być produkty lecznicze w innej postaci farmaceutycznej i (lub) w innej mocy.

Sposób stosowania
Tulip przeznaczony jest do podawania doustnego. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jeden raz na dobę; można ją podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Tulip jest przeciwwskazane u pacjentów:
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1,
- z czynną chorobą wątroby lub z utrzymującym się, niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (3 razy przekraczającym górną granicę wartości uznanych za prawidłowe - GGN),
- otrzymujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem,
- w okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Ostrzeżenia specjalne i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę
Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas stosowania produktu leczniczego należy wykonać próby czynnościowe wątroby. Czynność wątroby należy badać u pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjentów, u których zwiększy się aktywność aminotransferaz, należy obserwować do czasu ustąpienia tych nieprawidłowości. Gdyby zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 3-krotność górnej granicy normy i utrzymywało się, zaleca się jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Tulip (patrz punkt 4.8).

Tulip należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu - badanie SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels)
Analiza *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), wykazała częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie, która rozpoczęła przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę niż w grupie placebo. Zwiększone ryzyko notowano zwłaszcza u pacjentów z przebytym udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym przed badaniem. U pacjentów z uprzednim udarem

krwotocznym lub zawałem lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę nie jest określony, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy starannie 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 postępować do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy (IMNM), występującej podczas lub po zakończeniu leczenia statynami, w tym atorwastatyną. Jej klinicznymi objawami są: osłabienie mięśni proksymalnych i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujące się mimo zaprzestania stosowania statyny.

Przed leczeniem
Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statynami w takich sytuacjach, jak:
- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- choroby mięśni lub dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- podeszły wiek (powyżej 70 lat); konieczność pomiaru aktywności CK należy rozważyć w zależności od występowania innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy.
- sytuacje, w których istnieje możliwość zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu, takie jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem wobec możliwych korzyści. Zalecana jest także kontrola stanu klinicznego.

Jeśli początkowa aktywność CK jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli występuje jakakolwiek wiarygodna alternatywna przyczyna zwiększonej aktywności CK, gdyż interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia
- Pacjentów należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania bólu mięśni, kurczy lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi ≤5 x GGN.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie atorwastatyną trzeba przerwać, jeśli aktywność CK zwiększy się znacząco klinicznie

(>10 x GGN) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi
Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy atorwastatyna stosowana jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć jej stężenie w osoczu, takimi jak silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportujących (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych wyżej.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie wymienionych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy ostrożnie rozważyć korzyść i ryzyko skojarzonego leczenia. U pacjentów, którzy otrzymują inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny. Ponadto w razie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Tulip 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 odstawić statyny na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym zakończonych zgonem) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby natychmiast zgłosił się do lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statyną można wznowić po siedmiu dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. Wyjątkowo, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tulip i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Podczas 3-letniego badania oceniającego ogólne dojrzewanie i rozwój, dojrzewanie płciowe wg skali Tannera i pomiary wzrostu oraz masy ciała nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu atorwastatyny na wzrastanie i dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc
Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca
Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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

4.5 Interakcje z innymi i 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 białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko miopatii. Ryzyko to może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą powodować miopatię, np.. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory CYP3A4
Wykazano, że silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz tabela 1 i szczegółowe informacje niżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania 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 leczenie skojarzone atorwastatyną i wymienionymi produktami leczniczymi jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatyny. Wiadomo, że amiodaron i werapamil hamują aktywność CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atorwastatyną może spowodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny i odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Obserwacja stanu klinicznego pacjenta zalecana jest po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4
Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (tj. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Na skutek podwójnego mechanizmu interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ryfampicyny, gdyż opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany, więc jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy u pacjentów uważnie monitorować skuteczność leczenia.

Inhibitory transportera
Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się

zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności leczenia (patrz tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego
Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego leczenia, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny konieczną do osiągnięcia celu leczniczego i odpowiednio monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib
Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może się zatem zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.

Kolestypol
Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (współczynnik stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednak wpływ hipolipemizujący był większy, gdy oba leki stosowano jednocześnie, niż gdy podawano każdy z nich osobno.

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, farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.
Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Kolchicyna
Wprawdzie nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kolchicyną, ale notowano przypadki miopatii po jednoczesnym zastosowaniu obu produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność, przepisując atorwastatynę z kolchicyną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna
Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększało się nieznacznie. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne
Jednoczesne podawanie produktu Tulip i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna
W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych przewlekle warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę powodowało niewielkie skrócenie (o około 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powracał do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Wprawdzie istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi notowano bardzo rzadko, jednak u pacjentów otrzymujących kumarynowe leki przeciwzakrzepowe należy oznaczać czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie wystarczająco często na początku leczenia w celu upewnienia się, że nie ma znaczących zmian wartości tego wskaźnika. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, pomiary można przeprowadzać w odstępach zwykle stosowanych

u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. U pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiąże się z krwawieniami lub zmianą czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowych przeprowadzono tylko u dorosłych. Nieznany jest zakres interakcji u dzieci i młodzieży. Podczas stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów należy brać pod uwagę wymienione wyżej interakcje u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Tabela 1: Wpływ jednoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC[&]	Zalecenia kliniczne[#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od dnia 14. do 21.)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	9,4	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc. na dobę, stabilna 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	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego 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. do 7. dnia, zwiększona do 400 mg BID w dniu 8.), w dniach 4-18 podane 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Bez specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego

			pacjentów po rozpoczęciu stosowania lub po zmianach dawek diltiazemu.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	1,18	Bez specjalnych zaleceń
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Bez specjalnych zaleceń
Kolestypol 10 g BID, 28 tygodni	40 mg OD przez 28 tygodni	0,74**	Bez specjalnych zaleceń
Lek zobojętniający w zawiesinie, zawierający wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Bez specjalnych zaleceń
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Bez specjalnych zaleceń
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie)	40 mg SD	1,12	Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki rozdzielone)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Dawka dobowa atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem nie powinna przekraczać 20 mg.
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).
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg w dawce jednorazowej	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy

			podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.

[&] Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

[#] Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

** Współczynnik na podstawie pojedynczej próbki pobranej po 8-16 godzinach od podania 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 stosowanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Współczynnik AUC[&]	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 1,15	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	 1,28 1,19	Bez specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg OD, 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Bez specjalnych zaleceń.

[&] Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało nieznacznie na klirens fenazonu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania

ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża
Stosowanie produktu Tulip w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych atorwastatyny z udziałem kobiet w ciąży. Notowano rzadkie przypadki rozwoju wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Stosowanie atorwastatyny u kobiety w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów na czas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego produktu Tulip nie należy stosować u kobiet w ciąży, próbujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie produktem Tulip należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.3.)

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i w mleku jest zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące Tulip nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność
W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie miała wpływu na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Tulip nie wpływa znacząco na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Na podstawie danych z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek niżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu Tulip.

Częstość działań niepożądanych określono następująco: często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1000, <1/100); rzadko (≥1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zapalenie 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, niepamięć
Rzadko: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka
Niezbyt często: niewyraźne widzenie
Rzadko: zaburzenia widzenia

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaparcie, wzdęcie, niestrawność, nudności, biegunka
Niezbyt często: wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niebyt często: zapalenie wątroby
Rzadko: zastój żółci
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 toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle mięśni, bóle stawów, ból kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców
Niezbyt często: ból szyi, zmęczenie mięśni
Rzadko: miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zaburzenia ścięgna, czasami powikłane zerwaniem ścięgna
Częstość nieznana: martwicza miopatia o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: złe samopoczucie, astenia, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, gorączka

Badania diagnostyczne
Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi
Niezbyt często: obecność leukocytów w moczu

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących produkt Tulip notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Istotne klinicznie (>3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących Tulip. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

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

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u leczonych atorwastatyną dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat był zasadniczo zbliżony do obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo, a działaniem niepożądanym najczęściej obserwowanym w obu grupach (niezależnie od oceny przyczyn) były zakażenia. Jak wskazują dane z 3-letniego badania oceniającego ogólne dojrzewanie i rozwój, dojrzewanie płciowe wg skali Tannera i wzrost oraz masę ciała, nie stwierdza się znaczącego klinicznie wpływu atorwastatyny na wzrastanie i dojrzewanie płciowe. Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja terapii u dzieci i młodzieży odpowiadała znanemu profilowi bezpieczeństwa atorwastatyny u dorosłych pacjentów.

Baza danych dotyczących klinicznego bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny obejmuje dane uzyskane od 520 pacjentów pediatrycznych, z których 7 miało mniej niż 6 lat, 121 było w wieku od 6 do 9 lat, a wiek 392 mieścił się w zakresie do 10 do 17 lat.

Na podstawie dostępnych danych można przewidywać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Podczas stosowania niektórych statyn notowano następujące działania niepożądane:
- zaburzenia seksualne
- depresja
- wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone szczególne leczenie przedawkowania produktu Tulip. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i, jeśli to konieczne, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy zbadać czynność wątroby i kontrolować aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. 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 zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA.
Kod ATC: C10AA05

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

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein w surowicy przez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna powoduje nasilony i utrzymujący się wzrost aktywności receptora LDL i korzystne zmiany jakościowe krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

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

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

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use", z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których u 89 rozpoznano rodzinną hipercholesterolemię homozygotyczną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca
W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 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). Jeśli skuteczność atorwastatyny porównano ze skutecznością prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienna (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszało się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/1 (150±28 mg/dl) do średnio 2,04±0,8 mmol/1 (78,9±30 mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio 3,89±0,7 mmol/1 (150±26 mg/dl) do średnio 2,85±0,7 mmol/1 (110±26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie 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). Stosowanie atorwastatyny zwiększało średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna 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 zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% (p<0,0001).

Opisane wyniki uzyskano po zastosowaniu dawki 80 mg, dlatego nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego znaczenie kliniczne tych wyników w odniesieniu do pierwotnej i 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 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 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 (Działania niepożądane).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku 40-79 lat z nadciśnieniem tętniczym, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego <6,5 mmol/1 (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C >6, choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do

badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano jako duże.

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

Wpływ atorwastatyny na redukcję ryzyka bezwzględnego i względnego przedstawiał się następująco:

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

[1] Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana wynosiła 3,3 roku.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyły się znamiennie (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 małą częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamienną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego.
Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślepą próbą 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 <4,14 mmol/l (<160 mg/dl) i stężeniem TG <6,78 mmol/l (<600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) albo placebo (n= 1410) przez okres obserwacyjny, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny na redukcję ryzyka bezwzględnego i względnego przedstawiał się następująco:

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka[1] (%)	Wartość p
Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończony lub	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010

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)				
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%	21vs39	1,3%	0,0163

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

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 w odniesieniu do wskaźnika śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną, p=0,0592).

Ponowny udar mózgu

W badaniu SPARCL - Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy i bez choroby niedokrwiennej serca (CHD) w wywiadzie. 60% pacjentów było płci męskiej, w wieku od 21 do 92 lat (średnio 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.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko wystąpienia podstawowego 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 z placebo. Umieralność ze wszystkich przyczyn wyniosła 9,1% (216/2365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 8,9% (211/2366) w grupie otrzymującej placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała częstość udarów niedokrwiennych (218/2365, 9,2% wobec 274/2366, 11,6%, p=0,01) i zwiększała częstość udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu z placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebytym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), przy czym ryzyko udaru niedokrwiennego było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny wobec 2/48 dla placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów z przebytym zawałem lakunarnym (20/708 dla atorwastatyny wobec 4/701 dla placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwiennego było również zmniejszone u tych pacjentów (79/708 dla atorwastatyny wobec 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Możliwe, że u pacjentów z przebytym zawałem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka netto udaru.

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

Dzieci i młodzież

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Trwające 8 tygodni otwarte badanie oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo i tolerancję atorwastatyny przeprowadzono u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥4 mmol/l. Do badania włączono 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Do grupy A należało 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, w 1. fazie rozwoju wg skali Tannera. W grupie B znajdowało się 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, w ≥2. fazie rozwoju wg skali Tannera.

Grupa A otrzymywała atorwastatynę w postaci tabletek do żucia w początkowej dawce dobowej 5 mg, a grupa B w postaci tabletek w dawce dobowej 10 mg. Dawkę atorwastatyny można było podwoić, jeśli w ciągu 4 tygodni badania u pacjenta nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C wynoszącego <3,35 mmol/l i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości LDL-C, cholesterolu całkowitego, VLDL-C oraz apolipoproteiny B zmniejszyły się przed upływem 2. tygodnia. U pacjentów, u których podwojono dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie oznaczanych wartości już po 2 tygodniach od zwiększenia dawki. Średnie procentowe zmniejszenie stężeń wskaźników lipidowych było podobne w obu grupach, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali początkową dawkę, czy początkowa dawka została podwojona. Średnio po 8 tygodniach procentowe odchylenie LDL-C i cholesterolu całkowitego od wartości wyjściowych wynosiło, odpowiednio, około 40% i 30%, w całym zakresie ekspozycji.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, po którym następowała otwarta faza badania, 187 chłopców i dziewcząt po okresie pokwitania (w wieku od 10 do 17 lat, średnio 14,1 roku) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 26 tygodni atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47). Po tym czasie przez kolejnych 26 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatynę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie LDL-C wynosiło >3,36 mmol/l. Atorwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, LDL-C, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas 26-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą. W grupie otrzymującej atorwastatynę średnie stężenie LDL-C wyniosło w tym czasie 3,38 mmol/l (zakres od 1,81 do 6,26 mmol/l) w porównaniu z 5,91 mmol/l (zakres od 3,93 do 9,96 mmol/l) w grupie placebo.

Dodatkowe badanie porównujące atorwastatynę i kolestypol u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazało, że atorwastatyna (n=25) znacząco zmniejszała stężenie LDL-C po 26 tygodniach ($p<0,05$) w porównaniu z kolestypolem (n=31).

Badania prowadzone z wykorzystaniem procedury „compassionate use" u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym z hipercholesterolemią homozygotyczną) obejmowały 46 pacjentów pediatrycznych leczonych atorwastatyną, której dawkę zwiększano w zależności od uzyskanej odpowiedzi (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg na dobę). Badanie trwało 3 lata, a stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia atorwastatyną w dzieciństwie w odniesieniu do

zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Atorwastatyna szybko wchłania się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych stanowi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny w postaci roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Małą dostępność ogólnoustrojową przypisuje się 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 ≥98%.

Metabolizm
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych, produkty 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/wydalanie
Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Atorwastatyna metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią wydalana jest głównie z żółcią. Wydaje się, że nie podlega znaczącemu krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji wynosi u ludzi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin dzięki udziałowi aktywnych metabolitów.

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, trwającym 8 tygodni badaniu, pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 do 17 lat) w 1. fazie rozwoju wg skali Tannera (n=15) i ≥2 (n=24), z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥4 mmol/l otrzymywali raz na dobę atorwastatynę, odpowiednio, w postaci tabletek do żucia w dawce 5 mg lub 10 mg bądź w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg. W populacyjnym modelu PK atorwastatyny masa ciała była jedyną istotną zmienną. Wydaje się, że pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży jest zbliżony do uzyskanego u dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała wg skali allometrycznej. W całym zakresie stężeń atorwastatyny i O-hydroksyatorwastatyny obserwowano stałe zmniejszenie stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego.

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 wartość AUC jest o 10% mniejsza niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

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

Niewydolność wątroby: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy, a AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (klasa B wg Childa-Pugha).

Polimorfizm SLOC1B1: W wychwycie wątrobowym 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 większego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i w 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono rakotwórczego działania atorwastatyny u szczurów, jednak większe dawki stosowane u myszy (powodujące 6 do 11 razy większą wartość AUC_{0-24h} niż u ludzi przy zastosowaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Badania na zwierzętach dowiodły, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie działała teratogennie, jednak u szczurów i królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic obserwowano toksyczność dla płodów. Zastosowanie u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny powodowało opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Stężenie atorwastatyny w osoczu szczurów jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Magnezu tlenek ciężki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 6000

Talk
Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 20 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 10 mg	Pozwolenie nr 9988
Tabletki 20 mg	Pozwolenie nr 9989

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.10.2018