

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torvacard neo, 10 mg, tabletki powlekane  
Torvacard neo, 20 mg, tabletki powlekane  
Torvacard neo, 40 mg, tabletki powlekane  
Torvacard neo, 80 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Torvacard neo, 10 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 11,990 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Torvacard neo, 20 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 23,980 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Torvacard neo, 40 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 47,960 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Torvacard neo, 80 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 95,920 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Torvacard neo, 10 mg: Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 6 mm.

Torvacard neo, 20 mg: Żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 8 mm.

Torvacard neo, 40 mg: Pomarańczowo-żółte do żółto-pomarańczowych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 10 mm.

Torvacard neo, 80 mg: Żółto-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 12 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Hipercholesterolemia

Torvacard neo jest stosowany jako uzupełnienie diety 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.

Torvacard neo jest również wskazany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako uzupełnienie do innych metod leczenia hipolipemizującego (np. aferezy cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy takie metody leczenia są niedostępne.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Torvacard neo pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem Torvacard neo.

Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL-C przed rozpoczęciem leczenia, 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 kontrolę choroby uzyskuje się przy dawce 10 mg produktu leczniczego Torvacard neo podawanej raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź terapeutyczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

#### *Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna*

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Torvacard neo 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 metody leczenia hipolipemizującego (np. aferezę LDL-C), lub wtedy, gdy takie metody leczenia są niedostępne.

### *Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym*

W badaniach dotyczących pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 10 mg na dobę. Aby osiągnąć stężenie cholesterolu LDL, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Dzieci i młodzież*

#### Hipercholesterolemia

Stosowanie leku powinno odbywać się 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 hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji produktu leczniczego. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od założonego celu terapeutycznego. Modyfikacji dawek należy dokonywać co 4 tygodnie lub rzadziej. Stopniowe zwiększanie dawki do 80 mg na dobę jest poparte danymi z badań u dorosłych oraz przez ograniczone dane kliniczne z badań u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 10 lat pochodzą z otwartych badań klinicznych. Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Obecnie dostępne dane zostały przedstawione w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak na ich podstawie nie można opracować wskazań dotyczących dawkowania.

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

#### Sposób podawania

Torvacard neo podawany jest doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

#### *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 w skojarzeniu z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### 4.3 Przeciwwskazania

Torvacard neo 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 nie stosujących 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 leku, należy wykonywać badania kontrolne czynności wątroby. U pacjentów u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby należy wykonać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN) zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Torvacard neo (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Torvacard neo pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

#### Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Poziomu Cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL*)

W dokonanej analizie post-hoc dotyczącej podtypów udarów u pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA), 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 ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

#### Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

#### Miastenia

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

### *Przed leczeniem*

Atorwastatynę należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. Przed rozpoczęciem 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
- występowanie w przeszłości działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy
- w sytuacjach, w których stężenie atorwastatyny w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2)

W powyższych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem możliwych korzyści. Zalecana jest także obserwacja stanu klinicznego.

Jeśli początkowa aktywność CK jest 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 oznaczenia aktywność CK jest istotnie podwyższona (> 5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

### *Podczas leczenia*

- Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania 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), należy przerwać podawanie leku.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i wywołują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet gdy aktywność CK wynosi  $\leq 5$  razy GGN.
- Jeśli objawy 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 należy przerwać, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

### *Jednoczesne leczenie z innymi produktami leczniczymi*

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledypaswir 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 leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zredukowanie dawki maksymalnej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie należy podawać jednocześnie z postaciami kwasu fusydowego działającymi ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest uważane za niezbędne, należy przerwać stosowanie statyn na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących taką kombinację (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, o konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tklivość.

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

W wyjątkowych okolicznościach, w których potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Torvacard neo i kwasu fusydowego należy rozważać tylko w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Dzieci i młodzież

W trwającym 3 lata badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w oparciu o ocenę całkowitego dojrzewania i rozwoju, ocenę stadiów rozwoju w skali Tannera oraz pomiar wzrostu i masy ciała (patrz punkt 4.8).

#### Śródmiąższowa choroba płuc

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

#### Cukrzyca

Dostępne dane wskazują, że statyny zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą postępowania typowego dla chorych na cukrzycę. Korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania statyn przeważają nad wyżej opisanym wzrostem ryzyka wystąpienia hiperglikemii, dlatego ryzyko to nie powinno stanowić przyczyny przerwania leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi krajowymi.

#### Substancje pomocnicze

Torvacard neo zawiera laktozę jednowodną. Lek 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 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 transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 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 równoczesnego 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, etc.). W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil and 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 hamują aktywność CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też należy rozważyć zredukowanie maksymalnej dawki atorwastatyny i należy odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Obserwację stanu klinicznego pacjenta zaleca się po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji 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 hamowanie aktywności transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1) w razie konieczności 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 nieznanym, i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów leczniczych u pacjenta.

#### *Inhibitory transportu*

Inhibitory białek transportowych mogą zwiększać 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). Nie jest znany wpływ hamowania wychwyty transporterów w wątrobie na stężenie atorwastatyny w hepatocytach. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów, zaleca się zmniejszenie dawki i obserwację kliniczną skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir w skojarzeniu 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 najmniejsze dawki atorwastatyny pozwalające na osiągnięcie 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. Pacjentów przyjmujących ezetymib i atorwastatynę należy właściwie monitorować.

### *Kolestypol*

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

### *Kwas fusydowy*

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym także rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania podanego ogólnoustrojowo kwasu fusydowego wraz ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy jest to interakcja w fazie farmakodynamicznej lub farmakokinetycznej lub obydwu typów) jest wciąż nieznanym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących taką kombinację.

Jeżeli ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać stosowanie atorwastatyny na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

### *Kolchicina*

Mimo że nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kolchiciną, zgłaszano przypadki miopatii występującej podczas ich jednoczesnego stosowania. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania atorwastatyny razem z kolchiciną.

### 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 nieznacznie zwiększyło się. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

#### *Doustne środki antykoncepcyjne*

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

#### *Warfaryna*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych długotrwale warfaryną jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Mimo że, odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, należy oznaczyć czas protrombinowy przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących pochodne kumaryny, a następnie odpowiednio często na początku leczenia, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie uległ znaczącej zmianie. W momencie gdy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym pochodne kumaryny. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nie przyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie wiąże się z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

### Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowych przeprowadzono tylko u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Podczas stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów należy wziąć pod uwagę wymienione wyżej interakcje odnotowane u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.



## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>
Glekaprewir 400 mg raz na dobę + pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę 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 jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 h przez 10 dni	20 mg w dawce jednorazowej	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/na dobę, stabilna dawka	10 mg, raz na dobę przez 28 dni	8,7	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg raz na dobę przez 4 dni	5,9	W przypadku gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg raz na dobę przez 8 dni	4,5	W przypadku dawek atorwastatyny większych niż 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
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 raz na dobę przez 4 dni	3,9	W przypadku gdy jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, zaleca się stosowanie jej mniejszych dawek podtrzymujących.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	3,4	W przypadku dawek atorwastatyny większych niż 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg w dawce jednorazowej	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,5	

Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,3	
Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 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.
Letermowir 480 mg raz na dobę, 10 dni	20 mg w dawce jednorazowej	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 raz na dobę przez 28 dni	1,74	Brak specjalnych zaleceń
Sok grejpfrutowy, 240 ml raz na dobę *	40 mg, dawka jednorazowa	1,37	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg raz na dobę , 28 dni	40 mg, dawka jednorazowa	1,51	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub modyfikacji jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
Erytromycyna 500 mg4xdz., 7 dni	10 mg, dawka jednorazowa	1,33	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, dawka jednorazowa	1,18	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg cztery razy na dobę, 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 2 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g, dwa razy na dobę, 24 tygodnie	40 mg raz na dobę przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg raz na dobę przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg raz na dobę , 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.

Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg, dawka jednorazowa	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 5 dni (dawki rozdzielone)	40 mg, dawka jednorazowa	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	40 mg, dawka jednorazowa	1,35	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Fenofibrat 160 mg raz na dobę, 7 dni	40 mg, dawka jednorazowa	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Boceprewir 800 mg 3 razy na dobę, 7 dni	40 mg, dawka jednorazowa	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Dawka dobową atorwastatyny nie powinna wynosić więcej niż 20 mg podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem.

& Przedstawia stosunek pomiędzy schematami terapeutycznymi (leki podawane równocześnie wraz z atorwastatyną w stosunku do samej atorwastatyny).

# Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

\*Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Wypicie 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 wartość AUC dla atorwastatyny oraz AUC składników aktywnych (atorwastatyny i metabolitów) inhibitorów HMG-CoA reduktazy 1,3-krotnie.

\*\* Stosunek oparty o jednorazową próbkę pobraną w czasie od 8 do 16 godzin po podaniu dawki.

OD = raz na dobę SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę; TID = 3 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)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjentów otrzymujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.

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 przez 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

\* Przedstawiają stosunek pomiędzy schematami terapeutycznymi (leki podawane równocześnie wraz z atorwastatyną w stosunku do samej atorwastatyny).

\* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało w niewielkim stopniu 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 zapobiegające ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Ciąża

Torvacard neo jest przeciwwskazany w trakcie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i najczęściej zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też produktu leczniczego Torvacard neo nie należy stosować u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Torvacard neo należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące Torvacard neo nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna nie wywiera istotnego 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 średnio 53 tygodnie (8.755 pacjentów otrzymujących atorwastatynę w porównaniu z 7.311 pacjentów otrzymujących placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ) oraz częstość 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, 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 toksyczne martwicze oddzielanie się 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, rhabdomyoliza, zerwanie mięśnia, stany zapalne 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 aktywności kinazy kreatynowej w 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 zazwyczaj niewielkie, przemijające i niewymagające przerwania leczenia. Istotne klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Zwiększenie aktywności było zależne od wielkości dawki 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

U dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, które były leczone atorwastatyną występował profil działań niepożądanych zbliżony do obserwowanego u pacjentów leczonych placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym, obserwowanym w obydwu grupach, niezależnie od oceny przyczynowości, były infekcje. W trwającym 3 lata badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w oparciu o ocenę całkowitego dojrzewania i rozwoju, ocenę stadiów rozwoju w skali Tannera oraz pomiar wzrostu i masy ciała. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego wcześniej profilu bezpieczeństwa atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego obejmuje 520 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku od 6 do 9 lat, a 392 pacjentów w wieku od 10 do 17 lat.

Na podstawie dostępnych danych można się spodziewać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

Podczas stosowania niektórych statyn odnotowano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Torvacard neo. 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 zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, inhibitory reduktazy HMG-CoA  
kod ATC: C10AA05.

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

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza produkcję LDL oraz ilość krążących 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 oceniającym odpowiedź terapeutyczną w zależności od wielkości stosowanej dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%), oraz zwiększa w różnym stopniu stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemią mieszaną, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinozależną.

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

### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use“, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C wyniosła około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

### Miażdżyca

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

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy skuteczność atorwastatyny porównano do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na sercowo-naczyniowe 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 ( $150 \pm 28$  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 ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  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 nieznamienne statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wyniósł 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 analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne sercowo-naczyniowe 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 (ang. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3.086 pacjentów (atorwastatyna: n=1.538; placebo: n=1.548) 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. 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 skuteczną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, i powodowało redukcję ryzyka o 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 był porównywalny 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, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego lub 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 zdefiniowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia, stosunek stężeń TC:HDL-C  $> 6$ , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. 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=5.168) lub placebo (n=5.137).

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 <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup>W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmniejszeniu (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 212 w grupie placebo, p=0,17; śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatyną

i 82 w grupie placebo,  $p=0,51$ ). W analizie podgrup wyodrębnionych w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na niską częstość zdarzeń 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 sercowo-naczyniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszyło się istotnie 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, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie oraz stężeniem LDL-C wynoszącym  $\leq 4,14$  mmol/l ( $\leq 160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $\leq 6,78$  mmol/l ( $\leq 600$  mg/dl). U wszystkich pacjentów występował przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ( $n=1.428$ ), albo placebo ( $n=1.410$ ) w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

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

Zdarzenie	Redukcja względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Redukcja bezwzględnego ryzyka <sup>1</sup> (%)	Wartość p
Ciężkie 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

<sup>1</sup>W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przeszłonna śródniczywna angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku ani wyjściowego stężenia LDL-C. Stwierdzono korzystny trend 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 (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) z udziałem 4731 pacjentów po przebytych w ciągu ostatnich 6 miesięcy udarze mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) i bez choroby wieńcowej (CHD) w wywiadzie oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu. Spośród pacjentów 60% stanowili mężczyźni, 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 grupie leczonej atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w grupie otrzymującej placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem udar mózgu) 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. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn 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 (218/2.365, 9,2% wobec 274/2.366, 11,6%, p=0,01) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2365, 2,3% wobec 33/2.366, 1,4%, p=0,02) w porównaniu do placebo.

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytych udarze krwotocznym (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).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przebytych udarze lakunarnym (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 zmniejszenie 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 przebytych udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się niekorzystny bilans leczenia i finalnie zwiększenie ryzyka udaru

W podgrupie pacjentów po przebytych udarze krwotocznym śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w grupie otrzymującej placebo.

W podgrupie pacjentów po przebytych udarze lakunarnym śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w grupie leczonej atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) w grupie otrzymującej placebo.

## Dzieci i młodzież

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

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Grupa A liczyła 15 dzieci w wieku 6–12 lat w fazie 1 w skali Tannera. Grupa B liczyła 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat w fazie  $\geq 2$  w skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w grupie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do rozgryzania i żucia, a w grupie 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, u których podwajano dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie już po 2 tygodniach, po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie stężeń ocenianych parametrów lipidowych było podobne w obu grupach, niezależnie od tego czy pacjenci pozostawali na dawce początkowej czy dawkę podwajano. 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.

Do drugiego otwartego, jednoramiennego badania włączonych zostało 271 dzieci płci męskiej i żeńskiej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. HeFH), w wieku od 6 do 15 lat, którym podawano atorwastatynę przez okres do trzech lat. Włączenie do badania wymagało potwierdzonej HeFH oraz początkowego stężenia LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (około 152 mg/dl). W badaniu wzięło udział 139 dzieci w stadium 1 rozwoju w skali Tannera (ogólnie w wieku od 6 do 10 lat). W przypadku dzieci w wieku poniżej 10 lat podawanie atorwastatyny (raz na dobę) rozpoczęto od dawki 5 mg (tabletki do żucia). U dzieci w wieku 10 lat i starszych zaczęto od dawki 10 mg (raz na dobę). U wszystkich dzieci dawka mogła być zwiększana w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C  $< 3,35$  mmol/l. Średnia ważona dawka wśród dzieci w wieku od 6 do 9 lat wyniosła 19,6 mg, a średnia ważona dawka u dzieci w wieku 10 lat i starszych wyniosła 23,9 mg.

Średnia (+/- SD) początkowa wartość stężenia LDL-C wyniosła 6,12 (1,26) mmol/l, co odpowiadało około 233 (48) mg/dl. Ostateczne wyniki przedstawiono poniżej w tabeli 3.

Dane były zgodne co do braku wpływu produktu leczniczego na jakiegokolwiek parametry wzrostu i rozwoju (takie jak wzrost, masa ciała, BMI, stadia rozwoju w skali Tannera, Ocena Badacza Ogólnego Dorastania i Rozwoju) u dzieci i młodzieży z HeFH otrzymujących atorwastatynę w ciągu 3 lat badania. W ocenie Badacza nie odnotowano wpływu leku na wzrost, masę ciała czy BMI w odniesieniu do wieku, płci czy też pomiędzy wizytami.

<b>Tabela 3 Wpływ atorwastatyny na obniżenie poziomu cholesterolu u dorastających chłopców i dziewczynek z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)</b>						
Punkt czasowy	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Początkowy poziom	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Miesiąc 30	206	4.95(0.77)*	3.25(0.67)	1.327(0.2796)	0.79(0.38)*	0.90(0.17)*
Miesiąc 36/ET	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

TC = cholesterol całkowity; LDL-C = cholesterol frakcji i lipoprotein o małej gęstości; HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; TG = triglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; „Miesiąc 36/ET” zawiera dane o końcowych wizytach dla uczestników, którzy zakończyli udział przed zaplanowanym 36-miesięcznym punktem końcowym, a także pełne 36 miesięczne dane dla uczestników z 36-miesięcznym udziałem w badaniu. „\*” = N w Miesiącu 30 dla tego parametru wynosiło 207; „\*\*” = Początkowe N dla tego parametru wynosiło 270; „\*\*\*” = N w Miesiącu 36/ET dla tego parametru wynosiło 243; „#” = g/l dla Apo B.

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

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, po którym następowała otwarta faza obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących 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 26 tygodniowej zaślepionej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i alipoproteiny 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.

W dodatkowym badaniu porównującym działanie atorwastatyny i kolestypolu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazano, że po 26 tygodniach atorwastatyna (N=25) istotnie bardziej zmniejszała stężenia LDL-C ( $p < 0,05$ ) 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 w zakresie zmniejszenia chorobowości i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych 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 Stosowanie u dzieci).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny podanej w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa 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 P450 3A4 do orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

### Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Produkt leczniczy nie podlega w istotnym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu. 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 czynnych 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 czynnych 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 fazie 1 w skali Tannera (N=15) i fazie  $\geq 2$  w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w tabletkach do rozgryzania i żucia lub 10 lub 20 mg atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych raz na dobę. Jediną istotną zmienną 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. 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 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 czynnych 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 przewlekłą, poalkoholową chorobą wątroby (klasa B w skali Child-Pugh).

### 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 wzrostu ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących 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 nieznan.

## **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 działania rakotwórczego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania większych dawek u myszy (powodujących 6 do 11 razy większą wartość  $AUC_{0-24h}$  niż u ludzi przy zastosowaniu największej 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. Stężenia atorwastatyny w

osoczu u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

Wapnia węglan

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Powidon K12

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian (E 572)

#### Otoczka

Hypromeloza (E 464)

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkość opakowania:

Torvacard neo 10 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych

Torvacard neo 20 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych

Torvacard neo 40 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych

Torvacard neo 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Torvacard neo 10 mg: Pozwolenie nr: 22491

Torvacard neo 20 mg: Pozwolenie nr: 22492

Torvacard neo 40 mg: Pozwolenie nr: 22493

Torvacard neo 80 mg: Pozwolenie nr: 22494

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 czerwiec 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 październik 2020

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

08/2023