

ATORVASTATIN

PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM (RMP)

wersja 2.0

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Atorvastatin Vitama przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Hipercholesterolemię definiuje się jako podwyższone stężenie cholesterolu we krwi. Cholesterol to woskowata substancja tłuszczowa, która naturalnie występuje w ścianach komórkowych. Cholesterol jest wykorzystywany w organizmie człowieka do produkcji niektórych hormonów, witaminy D oraz kwasów żółciowych, które pomagają w trawieniu tłuszczu. Jeśli zawartość cholesterolu we krwi jest nadmiernie wysoka, cholesterol może odkładać się w tętnicach, co z kolei może prowadzić do choroby wieńcowej i wielu innych poważnych chorób. Hipercholesterolemia w innej postaci niż postać rodzinna (czyli której się nie dziedziczy) jest najczęściej występującą postacią hipercholesterolemii. Występuje ona u pacjentów z genotypem podatnym na zachorowanie i pogarsza się w przypadku nadmiernego spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu.

Hipercholesterolemia rodzinna jest dziedziczną chorobą genetyczną. Potomstwo osób z hipercholesterolemią rodzinną może dziedziczyć prawidłowe lub wadliwe geny, tak więc częstość występowania choroby w rodzinie będzie wynosić około 50%. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna dotyczy około 1 na 500 osób (około 110 000 osób w Wielkiej Brytanii).

Przeciętny brytyjski lekarz pierwszego kontaktu będzie miał około 16 pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną na 8 000 pacjentów, skupionych w 5-7 rodzinach. W niektórych populacjach, tak jak u Afrykanerów w RPA (1 na 70) i francuskich Kanadyjczyków (1 na 200), częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej jest większa. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje z częstością 1 na 1 000 000 osób.

Problemy ze zdiagnozowaniem hipercholesterolemii rodzinnej są duże, a prawidłowe rozpoznanie występuje w zakresie od mniej niż 1% w Rosji do 20% w Holandii i 44% w Islandii. W Wielkiej Brytanii uznaje się, że tylko 15% pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowanych przez lekarza pierwszego kontaktu. Nie wiadomo, dlaczego pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną są często pomijani w podstawowej opiece zdrowotnej, ale wielu z tych pacjentów wydaje się być zdiagnozowanych w wieku średnim, gdy u członków ich rodzin występuje choroba niedokrwienna serca.

W Europie całkowite stężenie cholesterolu powyżej 5,2 mmol/l (200 mg/dl) już wymaga uwagi, jednakże uważa się, że oprócz korekty innych czynników ryzyka, dla części populacji ze stężeniem pomiędzy 5,2 i 6,5 mmol/l wystarczające są zalecenia dietetyczne. Na terenie Europy, 40% - 48% mężczyzn w wieku 40-59 lat i 39% - 54% kobiet będzie miało stężenie cholesterolu całkowitego w tych zakresach. W północnej Europie 41% mężczyzn i 49% kobiet w tej grupie wiekowej ma całkowite stężenie cholesterolu powyżej 6,5 mmol/l (250 mg/dl). Częstość występowania zaburzeń zmienia się w zależności od definicji dyslipidemii i badanej populacji. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CHD, ang. coronary heart disease), częstość występowania dyslipidemii jest wysoka, w zakresie 80% do 88% w porównaniu z 40% do 48% u dobranych wiekowo pacjentów bez choroby wieńcowej. Istnieje silna korelacja pomiędzy BMI i częstością występowania hipercholesterolemii. W związku z

tym częstość występowania w krajach uprzemysłowionych jest wyższa w porównaniu do częstości występowania w krajach rozwijających się.

Niepokojącym zjawiskiem w przypadku choroby niedokrwiennej serca (w tym hipercholesterolemii) jest zwiększenie częstości występowania czynników ryzyka w krajach rozwijających się, podczas gdy w krajach uprzemysłowionych częstość występowania czynników ryzyka dla choroby niedokrwiennej serca zmniejsza się. Pomimo tego, że od wczesnych lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku w Stanach Zjednoczonych Ameryki nastąpił stały spadek umieralności z powodu chorób serca, w dalszym ciągu choroby serca pozostają wiodącą przyczyną zgonów zarówno u mężczyzn jak i kobiet wszystkich ras i grup etnicznych.

Występowanie hipercholesterolemii różni się znacznie w poszczególnych krajach, jak również w obrębie państw i pomiędzy różnymi obszarami i grupami ludności. W Stanach Zjednoczonych Ameryki, w późnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, około 60% populacji w wieku powyżej 18 lat miało przebadane stężenie cholesterolu. Do końca lat dziewięćdziesiątych odsetek populacji w wieku powyżej 20 lat, u których przebadano stężenie cholesterolu zwiększył się do 70%. Do końca lat osiemdziesiątych, 69% populacji w wieku 40-49 lat w Szwecji miało zmierzone stężenie cholesterolu.

Liczne badania wykazały, że około połowa pacjentów z hipercholesterolemią zdaje sobie sprawę z tego, że ma podwyższone stężenie cholesterolu. Udział ten waha się od 1/3 do 2/3 całej populacji.

We Włoszech i Francji około połowa pacjentów, mających świadomość występowania u nich hipercholesterolemii, przyjmowała leki obniżające stężenie lipidów we krwi. W innych krajach odsetek pacjentów mających świadomość występowania u nich choroby i stosujących leczenie hipercholesterolemii był znacznie niższy.

Różnica w występowaniu hipercholesterolemii w obrębie populacji wynosiła około 48 punktów procentowych, w porównaniu z występowaniem hipercholesterolemii zdefiniowanej jako całkowite stężenie cholesterolu $>6,5$ mmol/l lub jako całkowite stężenie cholesterolu >5 mmol/l w przypadku stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu. Różnica aż do 60 punktów procentowych występowała u mężczyzn w Tuluzie, we Francji. Biorąc pod uwagę, że definicja hipercholesterolemii ($>6,5$ mmol/l) obejmuje leczenie farmakologiczne obniżające stężenie lipidów, częstość występowania choroby zwiększyła się średnio o 1% w obu grupach u mężczyzn i u kobiet.

Nie był jasny rozkład geograficzny występowania hipercholesterolemii u mężczyzn i u kobiet. W grupie mężczyzn z hipercholesterolemią od 0% do 100% pacjentów stosowało albo leczenie obniżające stężenie lipidów, albo specjalną dietę obniżającą stężenie cholesterolu we krwi, lub też obie metody. Średnio 45% mężczyzn z hipercholesterolemią stosowało jakiś sposób leczenia. Częstość stosowania samego tylko leczenia farmakologicznego wynosiła średnio 8% i była najniższa w Rosji, na Litwie, w USA i Danii (0%) oraz najwyższa w Pekinie, Chinach (41%) i Francji (20-28%). Częstość stosowania samego leczenia dietetycznego wynosiła średnio 23% i była najniższa w Nowosybirsku (kontrola), Rosja (0%), a najwyższa w Warszawie, Polska (46%) oraz w Islandii (42%). Częstość stosowania skojarzonego leczenia farmakologicznego i dietetycznego wynosiła średnio 14% w przedziale od 0% w Moskwie (kontrola) i Nowosybirsku (kontrola), Rosja i na Kaukazie oraz na Litwie, do 48% w Nowosybirsku (interwencja), Rosja.

W grupie kobiet z hipercholesterolemią, średnio 44% stosowało jakiś rodzaj leczenia obniżającego stężenie cholesterolu we krwi, w przedziale od 0% w Nowosybirsku (interwencja) do 91% w Moskwie (interwencja), Rosja. Częstość stosowania samego tylko leczenia farmakologicznego wynosiła średnio 6%, w przedziale od 0% w Rosji, na Litwie, w Islandii i w Gandawie, Belgia do 37% w Chinach. Częstość stosowania samego leczenia dietetycznego wynosiła średnio 24% i była najniższa w Chinach i Nowosybirsku

(interwencja), Rosja (0%), a najwyższa na Litwie (72%). Częstość stosowania skojarzonego leczenia farmakologicznego i dietetycznego wynosiła średnio 14%, w przedziale od 0% w Nowosybirsku (interwencja) do 79% w Moskwie (interwencja), Rosja. Nie był jasny rozkład geograficzny rozpowszechnienia stosowania leczenia farmakologicznego lub leczenia dietetycznego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, u mężczyzn i u kobiet.

Osoby z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej (skala punktowa wg Zespołu Holenderskiego >3) powinny być kierowane do poradni specjalistycznej leczenia zaburzeń lipidowych w celu dalszego diagnozowania i do dalszego leczenia. Mimo tego, że dieta jest podstawą leczenia hipercholesterolemii, prawie nigdy nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia LDL-C (<2,6 mmol / l), jeśli dieta stosowana jest jako monoterapia u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Dlatego też leczenie hipercholesterolemii rodzinnej obejmuje oprócz modyfikacji stylu życia (zdrowe odżywianie, aktywność fizyczna i unikanie palenia) także leczenie farmakologiczne. Trzy aktualne możliwości leczenia farmakologicznego prowadzące do zmniejszenia stężenia LDL-C to: statyny, inhibitory wchłaniania cholesterolu i żywice wiążące kwasy żółciowe. Inne środki, które mogą być dodawane do statyn, w celu kontroli dyslipidemii obejmują: fibraty, kwas nikotynowy i tłuszcze (oleje) rybne. Leczenie pediatrycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej jest kontrowersyjne. Leczenie u dzieci i młodzieży opiera się przede wszystkim na modyfikacji stylu życia z rozważeniem leczenia statynami tylko w ciężkich przypadkach.

Liczne randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślepą próbą i badania obserwacyjne wykazały, że statyny zmniejszają śmiertelność oraz występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z hipercholesterolemią. Badania „The Heart Protection Study” wykazały, że statyny zmniejszają śmiertelność oraz występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od początkowego stężenia lipidów w surowicy, wieku lub płci. Zaktualizowane wytyczne III Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (ang. National Cholesterol Education Program III) potwierdzają, że u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem, uzyskanie stężenia cholesterolu LDL w surowicy <70 mg/dl jest uzasadnione klinicznie. W przypadku pacjentów umiarkowanie wysokiego ryzyka (2 lub więcej czynników ryzyka i 10-letnie zagrożenie chorobą niedokrwienną serca od 10% do 20%), cholesterol frakcji LDL w surowicy powinien być obniżony do <100 mg/dl. W przypadku leczenia farmakologicznego obniżającego stężenie cholesterolu LDL u pacjentów wysokiego ryzyka lub umiarkowanie wysokiego ryzyka, stężenie cholesterolu LDL w osoczu należy obniżyć o co najmniej 30% do 40%. U pacjentów bez zaburzeń sercowo-naczyniowych, bez czynników ryzyka do 1 czynnika ryzyka, należy uzyskać stężenie cholesterolu LDL w surowicy na poziomie <160 mg/dl. Wszystkich pacjentów chorujących na cukrzycę należy leczyć statynami. Dodawanie innych leków obniżających stężenie lipidów do statyn nie wykazało dalszego zmniejszenia występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności. Dalsze badania powinny: wykazać, jak niskie stężenie cholesterolu LDL w surowicy należy uzyskać w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, przebadać nowsze leki, które obniżają stężenie cholesterolu LDL w surowicy oraz ustalić rolę nowych silnie działających leków, stosowanych w leczeniu osób z grupy wysokiego ryzyka z dyslipidemią, które zwiększają stężenie cholesterolu HDL w surowicy.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Atorvastatin Vitama jest stosowany razem z dietą w celu obniżenia stężenia lipidów (tłuszczów), zwanych cholesterolem i triglicerydami, we krwi u pacjentów z różnymi rodzajami hipercholesterolemii (wysokie stężenia cholesterolu we krwi).

Lek jest także stosowany w zapobieganiu pierwszemu zdarzeniu sercowo-naczyniowemu (takiemu jak zawał serca) u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka.

Nie prowadzono dodatkowych badań, ponieważ Atorvastatin Vitama jest lekiem generycznym, podawanym doustnie i zawiera tę samą substancję czynną co lek referencyjny.

Z uwagi na fakt, że Atorvastatin Vitama jest lekiem generycznym, korzyści z leczenia tym produktem są takie same jak z leczenia lekiem referencyjnym.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Nie ma żadnych brakujących danych odnoszących się do korzyści wynikających z leczenia, których podmiot odpowiedzialny byłby świadomy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Toksyczny wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności transaminaz, zapalenie wątroby, żółtaczka)	Produkt Atorvastatin Vitama należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Atorvastatin Vitama jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas leczenia, należy wykonać badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN),	Zalecane jest regularne badanie lekarskie wraz odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi aktywności enzymów wątrobowych. Nadzór i opieka lekarza.

	<p>zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie leku Atorvastatin Vitama. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Atorvastatin Vitama pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.</p>	
<p>Udar krwotoczny</p>	<p>W dokonanej analizie post-hoc podtypów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienności), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwinnym lub udarem krwotocznym w wywiadzie, stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego.</p>	<p>Nadzór i opieka lekarza.</p>

<p>Rabdomioliza, miopatia, zapalenie mięśni, bóle mięśniowe, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, mioglobinuria, mioglobinemia</p>	<p>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.</p> <p><u>Przed leczeniem</u> Atorwastatynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności nerek. • Niedoczynność tarczycy. • Choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym. • Przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni związane ze stosowaniem statyn lub fibratów. • Zaburzenie czynności wątroby i (lub) 	<p>Aktywność kinazy kreatynowej należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia i następnie powinna być monitorowana okresowo podczas leczenia atorwastatyną.</p> <p>Nadzór i opieka lekarza.</p>
--	--	---

	<p>nadużywanie alkoholu w wywiadzie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań należy rozważyć w kontekście innych czynników predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy. • Stany, w których może wystąpić zwiększenie stężenia statyny w osoczu, takich jak interakcje i specjalne grupy pacjentów w tym podgrupy genetyczne. <p>W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (>5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.</p> <p><u>Badanie aktywności kinazy kreatynowej</u> 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</p>	
--	---	--

	<p>wyników.</p> <p><u>Podczas leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci muszą zostać pouczeni o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły, zwłaszcza jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie lub gorączka. • Jeżeli wymienione powyżej objawy wystąpią u pacjenta podczas stosowania atorwastatyny, należy niezwłocznie dokonać pomiaru aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej GGN) należy przerwać leczenie. • Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort na co dzień, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK wynosi ≤ 5 razy powyżej GGN. • Jeżeli objawy dotyczące mięśni ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć ponowne zastosowanie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy zachowaniu ścisłej 	
--	---	--

	<p>obserwacji stanu pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie atorwastatyną należy koniecznie przerwać w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>10 razy powyżej GGN) lub w przypadku wystąpienia lub podejrzenia rabdomiolizy. <p><u>Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi</u> Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu takimi jak: silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, stiripentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny, ezetymibu, telaprewiru lub skojarzenia typranawiru/rytonawiru. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast tych wymienionych powyżej.</p>	
--	---	--

	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego też należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania atorwastatyny podczas leczenia kwasem fusydowym.</p>	
<p>Interakcja z inhibitorami CYP3A4</p>	<p><u>Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę</u> Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np. transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1. 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, takie jak: pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib. <u>Inhibitory CYP3A4</u> Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego podwyższenia stężenia atorwastatyny. O ile to możliwe, powinno się unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu,</p>	<p>Dostosowanie dawkowania lub unikanie jednoczesnego stosowania leków metabolizowanych przez te izoenzymy, w przypadku których należy rozważyć skuteczność działania.</p> <p>Nadzór i opieka lekarza.</p>

	<p>itakonazolu, posakonazolu 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, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.</p> <p>Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil and flukonazol) mogą podwyższać stężenie atorwastatyny w osoczu. Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich równoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po</p>	
--	---	--

	rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.	
Cukrzyca	Niektóre wyniki badań wskazują, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak przeważone zmniejszeniem ryzyka naczyniowego podczas stosowania statyn i z tego względu nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m ² pc., zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani pod względem klinicznym i biochemicznym zgodnie z lokalnymi wytycznymi.	Nadzór i opieka lekarza.

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, zwłaszcza w terapii długoterminowej. Objawy mogą obejmować duszność,	Nadzór i opieka lekarza. Niezwłocznie należy przerwać leczenie atorwastatyną i wdrożyć odpowiednie leczenie.

	nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie statynami.	
Zaburzenia seksualne	Donoszono o występowaniu zaburzeń seksualnych podczas stosowania niektórych statyn.	Nadzór i opieka lekarza.

Brakujące informacje (*Missing information*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Stosowanie w ciąży i podczas karmienia piersią	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> Kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia powinny stosować skuteczne metody zapobiegające ciąży.</p> <p><u>Ciąża</u> Produkt Atorvastatin Vitama jest przeciwwskazany podczas ciąży. 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.</p> <p>Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zredukować u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p>Dlatego też produkt Atorvastatin Vitama nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem Atorvastatin Vitama powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> 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.</p>

	<p>Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące produkt Atorvastatin Vitama nie powinny karmić niemowląt. Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią.</p>
<p>Stosowanie u dzieci i młodzieży</p>	<p>Hipercholesterolemia: Stosowanie leku u dzieci i młodzieży 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.</p> <p>W populacji pacjentów w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie i tolerancji leku u dzieci i młodzieży. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży przyjmujących dawki wyższe niż 20 mg, co odpowiada około 0,5 mg na kg mc., są ograniczone. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku 6–10 lat są ograniczone. Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.</p> <p>Długoterminowa skuteczność leczenia atorwastawyną w okresie dzieciństwa w celu zmniejszenia zachorowalności i umieralności u pacjentów dorosłych nie została ustalona.</p> <p>Nie oceniono wpływu na rozwój dzieci i młodzieży.</p>

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Nie dotyczy.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Nie dotyczy.

Badania, które są warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Brak.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Główne zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu <i>(Version)</i>	Data <i>(Date)</i>	Zagadnienie <i>(Safety Concerns)</i>	Komentarze <i>(Comment)</i>
2.0	22 stycznia 2014	Wersja 1.0 została uzupełniona poprzez włączenie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z sugestiami osoby oceniającej.	Plan Zarządzania Ryzykiem został przygotowany w nowym formacie europejskim dla Planu Zarządzania Ryzykiem – Dobre Praktyki w Zakresie Bezpieczeństwa Farmakoterapii – moduł V – Systemy Zarządzania Ryzykiem.