

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATORVOX

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

ATORVOX 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 10,34 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

ATORVOX 20 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 20,68 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

ATORVOX 40 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 41,36 mg soli wapniowej atorwastatyny, co odpowiada 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atorwastatyna jest wskazana do stosowania jednocześnie z zalecaną dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym hipercholesterolemią rodzinną (postać heterozygotyczna) lub hiperlipidemią mieszaną (odpowiadającą typowi IIa lub IIb według klasyfikacji Fredricksona), gdy dieta oraz inne środki nefarmakologiczne nie były wystarczająco skuteczne.

Atorwastatyna jest również wskazana do stosowania u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (takie jak afereza cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Atorvox pacjentowi należy zalecić stosowanie standardowej diety ubogocholesterolowej, którą należy utrzymywać przez cały okres leczenia atorwastatyną.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od celu leczenia, stężenia cholesterolu LDL w chwili rozpoczęcia terapii i reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 10 mg atorwastatyny podawanej raz na dobę.

Dalsze modyfikacje dawkowania przeprowadza się indywidualnie na podstawie wartości wyjściowych stężeń frakcji LDL cholesterolu w porównaniu z wartościami docelowymi oraz na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Modyfikacji dawkowania można dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.

Maksymalna dawka atorwastatyny wynosi 80 mg raz na dobę. Atorwastatynę podaje się w postaci pojedynczej dawki dobowej, którą można stosować niezależnie od pory dnia i niezależnie od posiłków.

Pierwotna hipercholesterolemia oraz hiperlipidemia mieszana

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny na dobę. Początek skuteczności występuje z reguły po 2 tygodniach leczenia, a maksymalne działanie lecznicze występuje zazwyczaj po upływie 4 tygodni od rozpoczęcia terapii i podczas długotrwałego leczenia utrzymuje się na stałym poziomie.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz u innych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwiennych, celem terapii jest uzyskanie stężenia

LDL-Ch <3 mmol/l (lub <115 mg/dl), a cholesterolu całkowitego <5 mmol/l (lub <190 mg/dl).

Zalecenia opublikowane w *Atherosclerosis*, 140 (1998) 1999-270 „*Prewencja choroby wieńcowej w praktyce klinicznej: zalecenia Europejskich i innych stowarzyszeń dotyczące prewencji wieńcowej*”.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany w dawkowaniu wprowadzać nie częściej niż w odstępach 4-tygodniowych, aż do osiągnięcia dawki 40 mg/dobę. Następnie dawkowanie można zwiększać

maksymalnie do 80 mg/dobę lub stosować dawkę 40 mg atorwastatyny razem z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W badaniu z udziałem 64 pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, informacje dotyczące receptora LDL uzyskano u 46 pacjentów. U tych 46 pacjentów stężenie cholesterolu LDL obniżyło się średnio o 21%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg na dobę.

U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosowano dawki atorwastatyny 10 do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować jako leczenie wspomagające inne leczenie obniżające stężenie lipidów we krwi (takie jak afereza cholesterolu LDL), oraz w przypadkach, gdy takie sposoby postępowania są niedostępne.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na stężenie preparatu Atorvox w osoczu, ani na jego skuteczność; zatem modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, skuteczność atorwastatyny nie ulega zmianie, jednak znacznie zwiększa się narażenie na lek. Wartość C_{max} wzrasta około 16-krotnie, a wartość $AUC_{(0-24)}$ około 11-krotnie. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując atorwastatynę u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atorwastatyny u pacjentów w wieku powyżej 70 lat w zalecanym dawkowaniu są porównywalne do występujących w innych grupach wiekowych populacji.

Dawkowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące leczenia dzieci jest ograniczone do małej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężkimi dyslipidemiami, takimi jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Stosowanie atorwastatyny u dzieci powinno być prowadzone wyłącznie przez lekarzy specjalistów. Zalecaną dawką początkową preparatu Atorvox w tej populacji pacjentów jest 10 mg na dobę. Dawkowanie można zwiększyć do 80 mg na dobę w zależności od odpowiedzi i

tolerancji leczenia. U tych pacjentów nie zbierano danych o bezpieczeństwie stosowania dotyczących wpływu leku na rozwój dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Atorvox jest przeciwwskazany do stosowania:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników preparatu;
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stadium czynnym lub z utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu krwi, niewyjaśnionego pochodzenia, przekraczającą 3-krotnie wartości prawidłowe;
- u pacjentów z miopatią;
- u kobiet w czasie ciąży lub w okresie laktacji;
- u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania czynności wątroby oraz regularnie kontrolować wyniki tych badań w czasie stosowania preparatu. U pacjentów wykazujących jakiegokolwiek objawy zaburzenia czynności wątroby należy przeprowadzić badania kontrolne czynności tego narządu. W przypadku stwierdzenia utrzymującego się ponad 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz zaleca się zmniejszenie dawki preparatu Atorvox lub wstrzymanie jego stosowania.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując atorwastatynę u pacjentów nadużywających alkoholu oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować ból mięśni, zapalenie oraz miopatię, która może doprowadzić do rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomioliza) tj. stanu potencjalnie zagrażającego życiu charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością kinazy

kreatynowej (CK>10-krotnie powyżej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

U pacjentów leczonych atorwastatyną opisywano występowanie bólów mięśniowych bez powikłań, w tym skurczów mięśni.

Stosowanie preparatu Atorvox należy przerwać jeśli nastąpi znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) oraz rozpoznania lub podejrzenia miopatii. U pacjentów z objawami miopatii należy monitorować aktywność kinazy kreatynowej.

Przed rozpoczęciem leczenia

Podobnie jak w przypadku innych statyn, należy zachować ostrożność przepisując atorwastatynę pacjentom z czynnikami predysponującymi do rozpadu mięśni szkieletowych. Przed rozpoczęciem leczenia statynami konieczne jest dokonanie oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie osobistym lub rodzinnym;
- wystąpienie działania toksycznego statyn lub fibratów na mięśnie w wywiadzie;
- zaburzenia czynności wątroby w wywiadzie i (lub) nadużywanie alkoholu;
- u pacjentów w wieku powyżej 70 lat należy rozważyć konieczność oznaczenia aktywności CK mając na uwadze występowanie czynników predysponujących do rozpadu mięśni szkieletowych.

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem potencjalnych korzyści leczenia, jednocześnie zalecana jest obserwacja stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (> 5-krotnie powyżej górnego poziomu normy) w porównaniu z wartościami prawidłowymi leczenia nie należy rozpoczynać.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy dokonywać po forsownym wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innej przypuszczalnej przyczyny zwiększenia aktywności CK - interpretacja wyników może być wówczas utrudniona. W przypadku

znacznego zwiększenia aktywności CK (>5-krotnie powyżej górnej granicy normy) w porównaniu z wartościami prawidłowymi należy powtórzyć oznaczenia w ciągu następujących 5 do 7 dni w celu potwierdzenia tych wyników.

Podczas leczenia

- Pacjent musi natychmiast informować o wystąpieniu bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza gdy towarzyszą temu zmęczenie i gorączka;
- W przypadku wystąpienia tych objawów podczas leczenia atorwastatyną należy przeprowadzić u pacjenta badanie aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia (> 5-krotnie powyżej górnej granicy normy) należy odstawić lek Atorvox;
- Jeśli objawy ze strony układu mięśniowego są ciężkie i powodują problemy, należy odstawić lek Atorvox nawet, jeśli aktywność CK wynosi \leq 5-krotnie powyżej górnej granicy normy.
- Po ustąpieniu objawów i normalizacji aktywności CK można rozważyć dalsze stosowanie atorwastatyny lub innej statyny, stopniowo zmniejszając dawki i monitorując stan pacjenta.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie preparatu Atorvox w przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>10-krotnie powyżej górnej granicy normy), lub w przypadku rozpoznania lub podejrzewania rozpadu mięśni szkieletowych.

Ryzyko wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych podczas stosowania statyn jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak: cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl, inne fibraty oraz inhibitory proteazy wirusa HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania statyn z następującymi lekami: cyklosporyna, fibraty, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli oraz pochodne kwasu nikotynowego (niacyna), z rzadkim występowaniem rozpadu

mięśni szkieletowych wraz z zaburzeniami czynności nerek na skutek mioglobinurii. Z tego względu konieczne jest dokładne rozważenie korzyści jednoczesnego stosowania atorwastatyny z tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4: atorwastatyna jest metabolizowana z udziałem cytochromu P 450 3A4. Może dojść do interakcji jeśli atorwastatynę stosuje się jednocześnie z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (cyklosporyna, antybiotyki makrolidowe w tym erytromycyna i klarytromycyna, nefazodon, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli w tym itraconazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV). Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu jednoczesne podawanie atorwastatyny z tymi lekami wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Inhibitory glikoproteiny P: atorwastatyna i jej metabolity są substratami glikoproteiny P. Zatem inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać dostępność biologiczną atorwastatyny.

Erytromycyna, klarytromycyna: jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę oraz erytromycyny (500 mg cztery razy na dobę), lub klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę), znanych inhibitorów cytochromu P450 3A4, powodowało zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny C_{max} i AUC atorwastatyny wzrastały odpowiednio o 56% i 80%.

Itrakonazol: jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny oraz 200 mg itraconazolu na dobę powodowało trzykrotne zwiększenie wartości AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteaz: jednoczesne stosowanie atorwastatyny oraz inhibitorów proteaz, znanych inhibitorów cytochromu P-450 3A4, wiązało się z podwyższonym stężeniem atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy: co najmniej jeden ze składników soku grejpfrutowego hamuje aktywność izoenzymu CYP 3A4 i może zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych z udziałem CYP 3A4. Wypicie 240 ml (szklanki) soku grejpfrutowego powodowało 37% zwiększenie AUC atorwastatyny z 20,4% zmniejszeniem AUC czynnego metabolitu orto-hydroksylowego. Większa ilość soku grejpfrutowego (ponad 1,2 litra na dobę przez okres 5 dni) powodowała zwiększenie AUC atorwastatyny 2,5-krotnie, a aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyna i jej metabolity) 1,3-krotnie. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania atorwastatyny i dużych ilości soku grejpfrutowego.

Induktory cytochromu P450 3A4: wpływ leków wykazujących działanie indukujące cytochrom P450 3A4 (rifampicyny, fenytoiny) na metabolizm atorwastatyny nie jest znany. Brak również danych o potencjalnych interakcjach z innymi substratami tego izoenzymu, jednak możliwość wystąpienia tych interakcji należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania preparatów o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak leki przeciwarytmiczne klasy III, w tym amiodaron.

Inne jednoczesne leczenie:

Gemfibrozyl/fibraty: ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę jest większe podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że gemfibrozyl hamuje szlak metaboliczny atorwastatyny na poziomie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Digoksyna: jednoczesne wielokrotne podanie digoksyny i 10 mg atorwastatyny nie powodowało zmian w stężeniach digoksyny w osoczu w stanie równowagi stacjonarnej. Natomiast stężenie digoksyny wzrastało o około 20% podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić hamowaniem transportu przez białko błonowe, glikoproteinę P. Pacjenci stosujący jednocześnie digoksynę wymagają odpowiedniego monitorowania.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało wzrost stężenia noretysteronu oraz etynyloestradiolu. Należy uwzględnić wzrost stężenia podczas stosowania takich środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu były zmniejszone podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kolestypolu (o około 25%), przy czym działanie hipolipemizujące było większe, niż każdego preparatu osobno.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy: jednoczesne stosowanie atorwastatyny oraz leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu o około 35%. Pomimo to, działanie obniżające stężenie frakcji LDL cholesterolu pozostawało niezmienione.

Warfaryna: jednoczesne podawanie atorwastatyny i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego w pierwszych dniach leczenia. Stan ten normalizuje się w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Pomimo to, pacjenci powinni być monitorowani.

Cymetydyna: w badaniu interakcji pomiędzy cymetydyną i atorwastatyną nie stwierdzono żadnych dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi lekami.

Fenazon: jednoczesne wielokrotne podanie fenazonu i atorwastatyny ma niewielki wpływ lub pozostaje bez wpływu na eliminację fenazonu.

Amlodypina: farmakokinetyka atorwastatyny pozostawała niezmienną podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg w stanie równowagi stacjonarnej.

Inne leki: w badaniach klinicznych, w których atorwastatynę stosowano jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz lekami przeciwcukrzycowymi nie stwierdzono żadnych wzajemnych interakcji.

4.6. Ciąża lub laktacja

Atorwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży i laktacji. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Bezpieczeństwo stosowania atorwastatyny w okresie ciąży i laktacji nie zostało dotychczas udokumentowane.

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionów lub płodów. Po podaniu leku samicom szczura w dawkach powyżej 20 mg/kg/dobę (dawki kliniczne ogólnoustrojowe) stwierdzano opóźnienie rozwoju oraz spadek współczynnika przeżycia nowonarodzonego potomstwa.

U szczurów stwierdzono praktycznie takie samo stężenie atorwastatyny jak czynnych metabolitów w mleku oraz w osoczu. Nie wiadomo, czy lek lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych świadczących o ewentualnych zaburzeniach zdolności prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn u pacjentów przyjmujących atorwastatynę.

4.8. Działania niepożądane

Mniej niż 2% pacjentów wykluczono z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych mogących mieć związek z leczeniem preparatami zawierającymi atorwastatynę jako substancję czynną.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych atorwastatyny należały zaburzenia przewodu pokarmowego (zaparcie, wzdęcia, niestrawność, bóle brzucha) oraz bóle głowy. Dolegliwości te ustępowały w trakcie leczenia.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane atorwastatyny według częstości występowania: częste ($>1/100$, $<1/10$); niezbyt częste ($>1/1000$, $<1/100$); rzadkie ($>1/10\ 000$, $<1/1000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Częste: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka

Niezbyt częste: brak łaknienia, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częste: reakcje uczuleniowe

Bardzo rzadkie: anafilaksja

Zaburzenia endokrynologiczne:

Niezbyt częste: łysienie, hiperglikemia, hipoglikemia, zapalenie trzustki

Zaburzenia psychiczne:

Częste: bezsenność

Niezbyt częste: amnezja

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje

Niezbyt częste: neuropatia obwodowa

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadkie: zapalenie wątroby, żółtaczką zastoinową

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częste: wysypki skórne, świąd

Niezbyt częste: pokrzywka

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy, wykwity pęcherzykowe (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka)

Zaburzenia miesniowo-szkieletowe, tkanki laczonej i kości:

Częste: bóle mięśni, bóle stawów

Niezbyt częste: miopatia

Rzadkie: zapalenie mięśni, rabdomioliza

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt częste: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częste: osłabienie, ból w klatce piersiowej, ból pleców, obrzęki obwodowe

Niezbyt częste: zmęczenie, zwiększenie masy ciała.

Badania laboratoryjne:

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów leczonych atorwastatyną odnotowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były zazwyczaj niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. U 0,8% pacjentów leczonych preparatami zawierającymi atorwastatynę odnotowano klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (>3-krotnie powyżej wartości prawidłowych). Wzrost ten był zależny od dawki i odwracalny u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad 3-krotnie przekraczające wartości prawidłowe stwierdzono w badaniach klinicznych u 2,5% pacjentów leczonych atorwastatyną było ono zbliżone do występującego podczas stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Wartości > 10-krotnie wyższe od prawidłowych występowały u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną. 0,1% tych pacjentów zgłaszała występowanie bólu mięśni, tkliwości palpacyjnej lub osłabienia mięśni (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak swoistego leczenia przedawkowania atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe, w razie potrzeby należy zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować wyniki prób czynnościowych wątroby i aktywność CK w surowicy. Ze względu na znaczny stopień wiązania leku z białkami osocza, hemodializa nie ma znaczenia w przyspieszeniu wydalania atorwastatyny z organizmu.

5. WLAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów

kod ATC: C 10 AA 05

Atorwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Enzym ten katalizuje przekształcenie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny VLDL i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) ulegają katabolizmowi głównie dzięki receptorom LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein w osoczu poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA oraz hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie, a także zwiększanie liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, przyspieszając w ten sposób wchłanianie i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz ilość cząstek LDL. Lek wywołuje znaczny i stały wzrost aktywności receptorów LDL połączony z korzystnymi zmianami jakościowymi krążących cząstek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Badanie kliniczne oceniające wpływ dawki na skuteczność leczenia wykazało, że atorwastatyna zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego (o 30-46%), cholesterolu LDL (o 41-61%), apolipoproteiny B (o 34-50%) i triglicerydów (o 14-33%), powodując jednocześnie wzrost w różnym zakresie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz hiperlipidemią mieszaną, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinozależną.

Wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu atorwastatyny na śmiertelność i zachorowalność.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: po podaniu doustnym atorwastatyna ulega szybkiemu wchłanianiu; maksymalne stężenia w osoczu osiągane jest po 1 do 2 godzinach. Szybkość wchłaniania wzrasta proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Tabletki z atorwastatyną mają 95-99% dostępność biologiczną w porównaniu z roztworem. Całkowita dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowy efekt hamowania reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Małą ogólnoustrojową dostępność przypisuje się wstępnemu klirensowi przez błonę śluzową przewodu pokarmowego 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 z udziałem cytochromu P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków preparat jest metabolizowany w wyniku glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* czynności reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej na reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom atorwastatyny.

Wydalanie: atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i poza nią, a następnie wydalana, głównie z żółcią. Jednak nie wydaje się, aby podlegała wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ czynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest wyższe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych, przy czym działanie zmniejszające stężenie lipidów we krwi jest w obu grupach porównywalne.

Dzieci: brak danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

Płeć: stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różni się od stężeń tych związków u mężczyzn (C_{max} jest w przybliżeniu 20% większe, zaś AUC jest 10% mniejsze). Różnice te jednak nie są klinicznie istotne w działaniu na gospodarkę lipidową u kobiet i mężczyzn.

Niewydolność nerek: zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu oraz na skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Niewydolność wątroby: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest znacznie podwyższone (C_{max} w przybliżeniu 16-krotnie i AUC w przybliżeniu 11-krotnie wyższe) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi przewlekłym alkoholizmem (Child-Pugh B).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego u szczurów. Największa badana dawka była 63-krotnie większa od największej dawki stosowanej u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do 16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości $AUC_{(0-24)}$, określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej. W trwającym 2 lata badaniu na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic wzrastała podczas podawania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa niż u człowieka w przeliczeniu na mg/kg mc. Narażenie ogólnoustrojowe było 6 do 11-krotnie większe – w przeliczeniu na $AUC_{(0-24)}$.

Atorwastatyna nie wykazywała działania mutagennego i klastogennego w czterech testach *in vitro* z lub bez aktywacji metabolicznej, oraz w jednym teście *in vivo*. W badaniach prowadzonych na zwierzętach atorwastatyna nie wywierała wpływu na płodność samców i samic w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg mc./dobę oraz nie miała działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki zawierają następujące substancje pomocnicze:

- rdzenia: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, wapnia węglan, hydroksypropyloceluloza, polisorbat 80, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, uwodorniony olej roślinny, magnezu stearynian.
- otoczki: Opadry II 31F58914 white: hypromeloza, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), makrogl 4000, sodu cytrynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności.

24 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze nie przekraczającej 25 °C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Al/PVC /Al.

Wielkość opakowania: 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmacom Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Kraków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 12177 - 10 mg
 12178 - 20 mg
 12181 - 40 mg

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

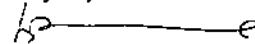
15.03.2006 - 14.03.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA

dn. 15.03.2006r.

p.o. PREZESA
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych


dr n. farm. Leszek Borkowski