

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torvalipin, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną Torvalipin zawiera 40 mg *Atorvastatinum* (atorwastatyny w postaci soli wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Torvalipin, tabletki powlekane, 40 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe, 8,2 mm x 17 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Torvalipin jest wskazany do stosowania jednocześnie z zalecaną dietą, w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B lub triglicerydów u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią mieszaną (odpowiadającą typowi II a lub typowi II b wg Fredericksona), jeżeli dieta oraz inne środki nefarmakologiczne były niewystarczająco skuteczne.

Atorwastatyna jest również wskazana u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jako leczenie wspomagające z innymi lekami obniżającymi poziom cholesterolu (LDL) lub w przypadkach, gdy inne metody terapeutyczne nie są wystarczająco skuteczne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u 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

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Torvalipin należy zalecić pacjentowi stosowanie standardowej diety ubogocholesterolowej i utrzymywanie jej przez cały okres leczenia. Dawka powinna być ustalona indywidualnie na podstawie wartości wyjściowych stężenia cholesterolu (LDL), celu leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. Modyfikację dawkowania powinno się przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg na dobę. Dawka dobową powinna być przyjmowana w całości, jeden raz na dobę, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

W przypadku pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwiennych, celem leczenia jest uzyskanie stężenia cholesterolu (LDL) <3 mmol/l (lub <115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego <5 mmol/l (lub <190 mg/dl).

Pierwotna hipercholesterolemia i hiperlipidemia mieszana

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg na dobę leku Torvalipin. Początek skuteczności obserwuje się zazwyczaj w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku, a maksymalne działanie lecznicze występuje po upływie 4 tygodni.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg leku Torvalipin na dobę. Dawka powinna być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta i dostosowana w odstępach co najmniej 4 tygodniowych, aż do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Potem dawkę można zwiększyć do maksymalnej, 80 mg na dobę lub dawki 40 mg atorwastatyny stosowanej jednocześnie z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 64 pacjentów, z czego 46 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano do 80 mg atorwastatyny. W przypadku tych 46 pacjentów uzyskano obniżenie cholesterolu LDL o 21 %.

Pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymywali atorwastatynę w dawce od 10 mg do 80 mg na dobę, jednocześnie z innym leczeniem obniżającym stężenie lipidów we krwi (np. inne leki obniżające stężenie cholesterolu LDL), jeśli leczenie innymi metodami nie przyniosło oczekiwanych efektów.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu oraz na jej skuteczność. Z tego względu nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach profilaktyki pierwotnej dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg/dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Skuteczność atorwastatyny oraz bezpieczeństwo jej stosowania u pacjentów w wieku powyżej 70 lat przy zalecanym dawkowaniu jest podobna do występującej u innych dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Torvalipin powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Produkt leczniczy Torvalipin jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku przez dzieci musi zostać zlecone przez lekarza specjalistę.

Doświadczenie dotyczące leczenia dzieci jest ograniczone do małej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężką hiperlipidemią, taką jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 10 mg na dobę. Dawkowanie można zwiększyć do 80 mg w zależności od odpowiedzi i tolerancji leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z uwzględnieniem okresu dojrzewania w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Torvalipin jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na atorwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego w wywiadzie;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową;
- u pacjentów z miopatią;
- w okresie ciąży lub karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania kontrolne czynności wątroby oraz regularnie monitorować wyniki tych badań w czasie stosowania preparatu. Pacjenci, u których wystąpiły objawy zaburzenia czynności wątroby powinni być poddani badaniom kontrolnym. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani do czasu normalizacji wyników. W przypadku utrzymującego się ponad 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku Torvalipin (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Torvalipin u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Uprzednio przebyty udar mózgu

Analiza post-hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy niedawno przebyli udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienności (TIA), wykazała większą częstość występowania udaru krwotocznego u pacjentów leczonych 80 mg atorwastatyny w porównaniu z placebo. Zwiększone ryzyko obserwowano zwłaszcza u pacjentów z udarem krwotocznym lub udarem lakunarnym w wywiadzie na początku badań. Stosunek korzyści do ryzyka dla atorwastatyny w dawce 80 mg nie został ustalony u pacjentów z udarem krwotocznym lub udarem lakunarnym w wywiadzie. Potencjalne ryzyko krwotocznego udaru mózgu, należy dokładnie rozważyć przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w bardzo rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może z kolei może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (ponad 10-krotnie powyżej normy), mioglobinemią i mioglobinurią, które z kolei mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Przy podawaniu atorwastatyny pacjentom predysponowanym do wystąpienia rabdomiolizy należy zachować szczególną ostrożność. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących przypadkach:

- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z niedoczynnością tarczycy
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym
- pacjenci z miopatią związaną z przyjmowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie
- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nadużywający alkoholu
- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 70 lat). W tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność oznaczenia aktywności CK, mając na uwadze występowanie czynników predysponujących do rozpadu mięśni szkieletowych.

W powyższych przypadkach należy dokładnie rozważyć ryzyko związane z leczeniem względem potencjalnych korzyści z leczenia. Zaleca się wnikliwą obserwację stanu klinicznego pacjentów. Nie powinno się rozpoczynać leczenia w przypadku znacznego podwyższenia aktywności CK (>5-krotnie w stosunku do wartości uznanych za prawidłowe).

Badanie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz gdy występują inne czynniki mogące wpływać na wyniki badania, ponieważ interpretacja otrzymanych wyników może być utrudniona. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe), należy powtórzyć oznaczenie w ciągu kolejnych 5 - 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczy mięśni lub osłabienia ich siły zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy ogólne osłabienie i gorączka.
- Jeżeli wymienione powyżej objawy pojawią się nagle w trakcie stosowania atorwastatyny, należy niezwłocznie dokonać pomiaru aktywności CK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej wartości uznanych za prawidłowe) należy odstawić atorwastatynę.
- Jeżeli dolegliwości związane z mięśniami są nasilone i stają się uciążliwe dla pacjenta, należy rozważyć zaprzestanie podawania leku nawet jeśli aktywność CK nie przekracza 5-krotnie wartości uznanych za prawidłowe.
- Jeżeli objawy dotyczące mięśni ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć dalsze stosowanie atorwastatyny lub innej statyny, pod warunkiem stosowania zmniejszonych dawek i ścisłej obserwacji stanu pacjenta.
- Jeżeli aktywność CK nagle zwiększy się do poziomu przekraczającego 10-krotnie wartości uznane za prawidłowe lub w przypadku rozpoznania lub podejrzenia wystąpienia rhabdmiolizy (rozpad mięśni szkieletowych), należy niezwłocznie przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rhabdmiolizy wzrasta podczas stosowania atorwastatyny w skojarzeniu z takimi lekami jak cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne fibraty oraz inhibitory proteazy wirusa HIV. Ryzyko miopatii może się także zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Jeśli to możliwe należy rozważyć inne leczenie (które nie powoduje interakcji). Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko z leczenia, jeśli jednoczesne leczenie tymi substancjami i atorwastatyną jest konieczne. Mniejsza dawka początkowa atorwastatyny jest zalecana u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania produktów, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, klarytromycyny lub itrakonazolu, zaleca się mniejszą maksymalną dawkę atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w leczeniu długotrwałym, obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie,

utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych z erytromycyną włącznie, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, inhibitorów proteazy HIV lub niacyny i bardzo rzadko prowadziło to do wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych wraz z zaburzeniem czynności nerek spowodowanym mioglobinurią. Podczas jednoczesnego stosowania tych substancji i atorwastatyny należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z leczenia. Niższa dawka początkowa atorwastatyny jest zalecana u pacjentów podczas jednoczesnego stosowania produktów, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu. Podczas podawania cyklosporyny, klarytromycyny lub itrakonazolu, zaleca się stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny a pacjentów należy odpowiednio monitorować klinicznie (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4:

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4. Mogą zatem występować interakcje podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV). Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów z atorwastatyną, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. (patrz punkt 4.4).

Inhibitory białka transportowego: Atorwastatyna i jej metabolity są substratami białek transportowych OATP1B1. Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg i cyklosporyny w dawce 5,2 mg/kg mc. na dobę spowodowało 7,7 krotne zwiększenie w ekspozycji na atorwastatynę. Jeśli jednoczesne stosowanie atorwastatyny i cyklosporyny jest konieczne, dawka atorwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg.

Erytromycyna, klarytromycyna:

Erytromycyna i klarytromycyna są znanymi inhibitorami cytochromu P450 3A4. Jednoczesne zastosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg raz na dobę z erytromycyną (cztery razy na dobę po 500 mg) powodowało 33% wzrost ekspozycji na atorwastatynę. Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 10 mg i klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) powodowało 3,4-krotny wzrost ekspozycji na atorwastatynę. Jeśli jednoczesne podawanie atorwastatyny i klarytromycyny jest konieczne zaleca się mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Przy dawkach większych niż 40 mg zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

Itrakonazol:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce od 20 mg do 40 mg i itrakonazolu w dawce 200 mg na dobę powodowało 1,5–2,3-krotny wzrost ekspozycji na atorwastatynę.

Jeśli jednoczesne stosowanie itrakonazolu i atorwastatyny jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Przy dawkach większych niż 40 mg zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

Inhibitory proteazy:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z inhibitorami proteazy, znanymi jako inhibitory cytochromu CYP3A4, wiązało się ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Chlorowodorek diltiazemu:

Jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 40 mg i diltiazemu w dawce 240 mg spowodowało 51% wzrost w ekspozycji na atorwastatynę. U tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia i po dostosowaniu dawkowania, zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne.

Ezetymib:

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii. Ryzyko miopatii może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny.

Sok grejpfrutowy:

Zawiera jeden lub kilka składników, które hamują CYP3A4 i może zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC czynnego metabolitu ortohydroksylogowego o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 litra na dobę przez okres 5 dni) zwiększało 2,5-krotnie AUC atorwastatyny i 1,3-krotnie AUC aktywnych

inhibitorów reduktazy HMG CoA (atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów). Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P450 3A4:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do zmiennej redukcji stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 i hamowanie wychwytu hepatocytów przez białko transportowe OATP1B1) zaleca się jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ryfampicyny, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny jest związane ze znacznym obniżeniem stężeń atorwastatyny w osoczu.

Werapamil i amiodaron:

Nie były prowadzone badania interakcji atorwastatyny i werapamilu. Zarówno werapamil i amiodaron znane są z hamowania aktywności CYP3A4 i podawane jednocześnie z atorwastatyną mogą powodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych:

Gemfibrozyl/fibraty:

Podawanie fibratów w monoterapii związane jest z występowaniem miopatii. Ryzyko miopatii spowodowanej przez atorwastatynę może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Jednoczesne podawanie gemfibrozylu w dawce 600 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie o 24% ekspozycji na atorwastatynę.

Digoksyna:

W przypadku podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny w tym samym czasie stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym nie zmienia się. Natomiast stosowanie jednocześnie digoksyny i 80 mg atorwastatyny jeden raz na dobę spowodowało zwiększenie stężenia digoksyny o około 20%. Interakcja ta wynika prawdopodobnie z hamowania transportu przez białko błonowe, glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretysteronu i etynyloestradiolu w osoczu. Należy uwzględnić wzrost stężenia podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol:

U pacjentów otrzymujących atorwastatynę jednocześnie z kolestypolem występuje zmniejszenie (o około 25%) stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu. Jednakże działanie hipolipemizujące było większe, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były jednocześnie, niż kiedy stosowano każdy lek osobno.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, zmniejszało stężenie atorwastatyny i jego aktywnych metabolitów w osoczu o około 35%, przy czym nie miało to wpływu na obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu.

Warfaryna:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i warfaryny spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków, jednak wskaźnik ten wracał do normy w ciągu 15 dni. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę jeżeli do ich leczenia zostaje włączona atorwastatyna.

Fenazon:

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i fenazonu miało niewielki wpływ lub nie wykazywało wpływu na klirens fenazonu.

Cymetydyna:

Przeprowadzone badania interakcji między cymetydyną i atorwastatyną nie wykazały żadnych oddziaływań pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina:

Badanie interakcji u zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg powodowało zwiększenie o 18% ekspozycji na atorwastatynę.

Inne produkty lecznicze:

W badaniach, w których atorwastatyna była stosowana jednocześnie z lekami hipotensyjnymi i hipoglikemizującymi nie wykazano istotnych klinicznie wzajemnych interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Podawanie leku Torvalipin jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia atorwastatyną. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodkowy i płodowy. Rozwój potomstwa szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa tych matek, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg masy ciała/dobę (kliniczna ekspozycja ogólnoustrojowa). U szczurów stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Nie wiadomo czy atorwastatyna i jej metabolity przenikają do mleka kobiecego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Atorwastatyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, bóle brzucha, które zwykle ustępują w trakcie leczenia.

Z badań klinicznych ze względu na działania niepożądane mogące mieć związek z atorwastatyną zostało wykluczonych mniej niż 2% pacjentów.

Poniższa lista działań niepożądanych została stworzona w oparciu o dane z badań klinicznych i raporty zgłaszane po wprowadzeniu atorwastatyny do sprzedaży.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje uczuleniowe.

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Niezbyt często: łysienie, hiperglikemia lub hipoglikemia, zapalenie trzustki.

Zaburzenia psychiczne:

Często: bezsenność.

Niezbyt często: amnezja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, obniżona wrażliwość na dotyk.

Niezbyt często: neuropatia obwodowa.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szum w uszach

Bardzo rzadko: utrata słuchu.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.

Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka skórna, świąd.

Niezbyt często: pokrzywka.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: bóle mięśniowe, bóle stawów.

Niezbyt często: miopatia.

Rzadko: zapalenie mięśni, rabdomioliza, skurcz mięśni

Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja

Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, ból w klatce piersiowej, ból pleców, obrzęki obwodowe, astenia

Niezbyt często: zmęczenie, zwiększenie masy ciała.

Badania diagnostyczne:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ponad 3-krotnie powyżej wartości prawidłowych) występowało u 0,8% pacjentów leczonych preparatami zawierającymi atorwastatynę. Zwiększenie to było zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) (przewyższające 3-krotnie górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są zbliżone do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Ponad 10-krotne zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania leku Torvalipin. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK w surowicy. Substancja czynna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza i z tego powodu hemodializa nie ma znaczenia w przyspieszaniu wydalania atorwastatyny z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA;
kod ATC: C 10 AA 05

Atorwastatyna jest selektywnym, konkurencyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Trójglicerydy i cholesterol są w wątrobie wbudowywane w lipoproteiny VLDL (lipoproteidy o bardzo małej gęstości) i transportowane w osoczu w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) powstające z VLDL ulegają katabolizmowi głównie dzięki receptorom LDL o dużym powinowactwie.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy przez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna

zwiększa także liczbę receptorów wątrobowych LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co prowadzi do przyspieszenia wchłaniania i katabolizmu LDL.

Atorwastatyna zmniejsza tworzenie się LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna wywołuje znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności receptora LDL oraz korzystnie zmienia jakość krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu-LDL u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie reagowali z reguły na leki zmniejszające stężenie lipidów.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30%-46%), cholesterolu-LDL (o 41%-61%), apolipoproteiny B (o 34%-50%) i triglicerydów (o 14%-33%) z jednoczesnym wzrostem w różnym zakresie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te uzyskano u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, hiperlipidemią mieszaną, włączając pacjentów z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną).

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

Miażdżycyca

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 wewnątrznacyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy skuteczność atorwastatyny porównano do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia

hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy) .

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) do wartości wynoszącej średnio $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o -18,4%, $p < 0,0001$), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o -6,8%, $p < 0,0009$) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%, $p < 0,0001$). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% ($p < 0,0001$).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki. Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

Wpływ intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów przy pomocy atorwastatyny na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została poddana ocenie w tym badaniu. Dlatego też znaczenie kliniczne uzyskanych wyników z uwzględnieniem profilaktyki pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: $n=1538$; placebo: $n=1548$) z ostrym zespołem wieńcowym, w tym zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa. Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ($p=0,048$). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% ($p=0,018$) częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z

cechami niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie było znaczących różnic między grupą otrzymującą atorwastatynę i grupą otrzymującą placebo (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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

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

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

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Choroba wieńcowa zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i rewaskularyzacji	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008

ogółem				
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹ W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 roku.

Całkowita śmiertelność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (185 vs. 212 epizodów, $p=0,17$ i 74 vs. 82 epizodów, $p=0,51$). Analiza podgrup w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet) wykazała korzystny skutek podawania atorwastatyny u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie z powodu małej częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa była liczbowo wyższa w grupie kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienne.

Zaobserwowano statystycznie znamiennej interakcję, związaną z podstawową terapią przeciwnadciśnieniową. Główny punkt końcowy (choroba wieńcowa serca zakończona zgonem lub zawał serca nie zakończony zgonem) uległ istotnej redukcji dzięki atorwastatynie u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), a nie u tych leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Skuteczność atorwastatyny przy epizodach choroby sercowo-naczyniowej zakończonych i nie zakończonych zgonem oceniono także w randomizowanym, podwójnie ślepy, badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) z użyciem placebo u pacjentów z cukrzycą typu II i frakcją LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) oraz poziomem trójglicerydów $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich badanych wystąpił przynajmniej 1 z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienie, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci byli leczeni atorwastatyną w dawce 10 mg na dobę ($n=1428$) lub placebo ($n=1410$) przez średni okres obserwacji 3,9 roku.

Zmniejszenie bezwzględnego i względnego ryzyka pod wpływem atorwastatyny było następujące:

Zdarzenia	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010

sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)				
Zawał mięśnia sercowego (zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony lub niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹W oparciu o różnicę częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

CABG – pomostowanie aortalno- wieńcowe;

PTCA – przeszłona angioplastyka wieńcowa

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku ani wyjściowego stężenia LDL-C. Stwierdzono korzystną tendencję, jeżeli chodzi o wskaźnik śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną, $p=0,0592$).

Ponowny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels), oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na wystąpienie udaru mózgu u 4731 pacjentów, bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienności (TIA) wystąpił w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 60% pacjentów byli to mężczyźni, w wieku 21-92 lata (średnia 63 lata) ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 3,4 mmol / l (133 mg/dl) na początku leczenia. Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 1,9 mmol/l (73 mg/dl) w grupie atorwastatyny i 3,3 mmol/l (129 mg/dl) w grupie placebo. Mediana obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Dla atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z placebo obserwowano zmniejszenie 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 dostosowaniu do czynników wyjściowych) ryzyka uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem lub niezakończony zgonem). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie post-hoc atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu w porównaniu z placebo (218 / 2365, 9,2% w porównaniu 274/2366, 11,6%, $p = 0,01$) oraz zwiększała częstość udaru krwotocznego (55/2365, 2,3% w porównaniu do 33/2366, 1,4%, $p = 0,02$).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów którzy przystąpili do badania z udarem krwotocznym w wywiadzie (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57) oraz ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu było podobne w obu grupach (3/45 dla atorwastatyny w porównaniu z 2/48 w grupie placebo, HR 1,64; 95% CI, 0,27- 9,82).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystąpili do badania z lakularnym zawałem serca w wywiadzie (20/708 dla atorwastatyny w porównaniu do 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61) ale zmniejszyło się ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu (79/708 dla atorwastatyny w porównaniu 102/701 dla placebo; HR 0,76; 95% CI; 0,57-1,02). Jest możliwe, że całkowite ryzyko udaru mózgu jest większe u pacjentów z przebyłym zawałem lakunarnym, przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn u pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w grupie placebo.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn w podgrupie chorych z przebyłym zawałem lakunarnym wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny w porównaniu do 9,1% (64/701) w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym atorwastatyna wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a układowa dostępność aktywności hamującej reduktazy HMG-CoA wynosi 30%. Mała ogólna dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

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

Metabolizm: Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Te związki są następnie metabolizowane na drodze glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego na reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Eliminacja: Po przejściu wątrobowych i pozawątrobowych przemian metabolicznych, atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał recyrkulacji wątrobowo-jelitowej. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji w osoczu człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Specjalne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku: Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, jednak wpływ na lipidy krwi jest porównywalny w obu grupach.

Dzieci: Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci nie są dostępne.

Płeć: Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów są różne u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% wyższe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn).

Różnice te nie mają żadnego znaczenia klinicznego, a różnice w działaniu na lipidy krwi u kobiet i mężczyzn są nieistotne.

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

Niewydolność wątroby: Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Childs-Pugh B).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach atorwastatyna nie wykazała działania rakotwórczego. Największa badana dawka była 63-krotnie większa niż najwyższa zalecana dawka u ludzi (80 mg na dobę) w przeliczeniu na kilogram masy ciała i 8 - 16 razy większa w oparciu o wartości AUC₍₀₋₂₄₎, określonych jako całkowita aktywność hamująca. W dwuletnich badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątroby u samców i pierwotnego raka wątroby u samic wzrastała podczas stosowania dawek maksymalnych, 250 razy większych w przeliczeniu na kilogram masy ciała i 6 - 11 razy większych w oparciu o wartości AUC₍₀₋₂₄₎ niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

W czterech badaniach *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo*, atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych.

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność zarówno samców jak i samic, w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg mc/dobę oraz nie miała działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, wapnia węglan, powidon (K-30), kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka:

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 6000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 szt. dla wszystkich dawek.

Pojemniki plastikowe (HPDE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 (10 x 20) szt. dla wszystkich dawek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.,

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12940

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

13.06.2007

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

09.11.2010