

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xavitor; 10 mg, tabletki powlekane;
Xavitor; 20 mg, tabletki powlekane;
Xavitor; 40 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana Xavitor zawiera 10 mg lub 20 lub 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Xavitor, tabletki powlekane, 10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7 mm.
Xavitor tabletki powlekane, 20 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 9 mm.
Xavitor tabletki powlekane, 40 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe, 8,2 mm x 17 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atorwastatyna jest wskazana 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 niefarmakologiczne 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xavitor 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, 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 mieszaną

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

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg leku Xavitor 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 dawkę 40 mg atorwastatyny należy stosować jednocześnie z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 64 pacjentów, z czego u 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 10- 80 mg na dobę, jednocześnie z innym leczeniem obniżającym stężenie lipidów we krwi (np. podawanie innych leków obniżających 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku przez dzieci musi być prowadzone 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.

Leczenie lekiem Xavitor jest przeciwwskazane w przypadku:

- u pacjentów z nadwrażliwością na atorwastatynę w wywiadzie lub którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego;
- 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;
- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią;
- kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania kontrolne czynności wątroby. Podczas podawania preparatu należy wykonywać okresowe badania kontrolne czynności wątroby. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz (większego niż trzykrotna wartości uznanej za prawidłową) należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lek Xavitor (patrz punkt 4.8).

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

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. Charakteryzuje się ona znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), mioglobinemią i mioglobinurią, które 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 grupach pacjentów:

- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z niedoczynnością tarczycy
- pacjenci z miopatią uwarunkowaną genetycznie w wywiadzie
- pacjenci z miopatią związaną z przyjmowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie
- pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nadużywający alkoholu
- pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat).

W tych przypadkach należy dokładnie rozważyć ryzyko, jak i możliwe korzyści związane z leczeniem. Zaleca się wnikliwą obserwację stanu klinicznego pacjentów. Jeżeli aktywność CK jest znacząco podwyższona (>5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) nie powinno się rozpoczynać leczenia.

Badanie aktywności kinazy kreatyniny nie powinno być wykonywane po ciężkim wysiłku fizycznym oraz gdy działają czynniki mogące wpływać na wyniki badania, ponieważ może to utrudniać interpretację otrzymanych wyników. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CK (>5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy powtórzyć oznaczenie w ciągu kolejnych 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników analiz.

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 CPK. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności CPK (>5 powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) atorwastatynę należy odstawić.
- Jeżeli dolegliwości związane z mięśniami są nasilone i stają się uciążliwe dla pacjenta, należy rozważyć zaprzestanie leczenia nawet, jeśli aktywność CK nie przekracza 5-krotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową.
- Jeżeli objawy związane z mięśniami ustąpią, a aktywność CK powróci do wartości prawidłowych, można rozważyć włączenie terapii atorwastatyną lub inną statyną, pod warunkiem stosowania dawek minimalnych i ścisłej kontroli stanu pacjenta.
- Jeżeli aktywność CK nagle zwiększy się do poziomu przekraczającego 10-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową lub nagle pojawią się objawy rabdomioliza lub istnieje podejrzenie rabdomioliza, należy niezwłocznie przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy 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 (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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 lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rabdomioliza i uszkodzenia czynności nerek na skutek miogloburii. Z tego powodu konieczne jest rozważenie ryzyka i korzyści z leku Xavitor łącznie z wymienionymi lekami (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4:

Atorwastatyną 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 itraconazolu, oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV). Jednoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w trakcie terapii atorwastatyną w skojarzeniu z tymi preparatami (patrz punkt 4.4).

Erytromycyna, klarytromycyna:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg raz na dobę z erytromycyną (500 mg cztery razy na dobę) lub klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), znanymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, związane było ze zwiększeniem stężenia atorwastatyny w osoczu krwi. Klarytromycyna zwiększała C_{max} dla atorwastatyny o 56%, a AUC o 80%.

Inhibitory P-glikoprotein:

Atorwastatyna i jej metabolity są substratami glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna) mogą zwiększać biodostępność atorwastatyny.

Itrakonazol:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg i itraconazolu w dawce 200 mg na dobę prowadziło do trzykrotnego wzrostu AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy:

Stosowanie atorwastatyny jednocześnie z inhibitorami proteazy, będącymi inhibitorami cytochromu CYP 3A4, było związane ze wzrostem stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpsfrutowy:

Zawiera jeden lub kilka składników, które hamują CYP 3A4 i może zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpsfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC czynnego ortohydroksylovanego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpsfrutowego (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 metabolitów). Z tego powodu nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpsfrutowego podczas terapii atorwastatyną.

Induktory cytochromu P450 3A4:

Wpływ leków wykazujących działanie indukujące cytochrom P450 3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina) na atorwastatynę nie jest znany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, powinny być brane pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwartmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych:

Gemfibrozyl/fibraty:

Podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z fibratami może wzrastać ryzyko wystąpienia miopatii. Badania *in vitro* wykazały, że gemfibrozyl hamuje glukuronizację atorwastatyny i dlatego może powodować zwiększone stężenie atorwastatyny w surowicy (patrz punkt 4.4),

Digoksyna:

Po wielokrotnym podaniu digoksyny i 10 mg atorwastatyny w tym samym czasie, stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym nie zmienia się. Jednakże, stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas jednoczesnego podawania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcja ta powstaje prawdopodobnie w mechanizmie hamowania błonowego białka transportowego glikoproteiny P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretysteronu i etinyloestradiolu. Ten fakt należy brać pod uwagę 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 wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były skojarzeniu, niż kiedy stosowano każdy lek osobno.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnej zawiesiny leku zobojętniającego kwas żołądkowy, zawierającego wodorotlenki magnezu i glinu, zmniejszało stężenie atorwastatyny w osoczu o około 35%, jednak nie miało to wpływu na obniżenie stężenia LDL cholesterolu.

Warfaryna:

Jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny i warfaryny spowodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni przyjmowania obu tych leków, jednak wskaźnik ten wracał do normy po upływie 15 dni. Niemniej jednak należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę podczas włączania atorwastatyny do ich leczenia.

Fenazon:

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

Cymetydyna:

Przeprowadzone badania interakcji między cymetydyną i atorwastatyną nie wykazały występowania jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina:

Właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny w stanie stacjonarnym nie zmieniły się podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg.

Inne produkty medyczne:

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

4.6 Cięża i laktacja

Podawanie leku Xavitor jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia atorwastatyną. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży i karmienia piersią.

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. U szczurów, stężenie atorwastatyny w osoczu i mleku są zbliżone. Brak danych o przenikaniu leku lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

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

Brak danych dotyczących wpływu stosowania leku Xavitor na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony układu pokarmowego i obejmują one: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, bóle brzucha; objawy te zwykle ustępują w trakcie trwania terapii.

Z badań klinicznych ze względu na działania niepożądane przypisywane atorwastatynie zostało wyłączonych 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 ($>1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($>1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10000$).

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: nadwrażliwość.

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne.

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.

Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szumy uszne.

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.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, ból w klatce piersiowej, ból pleców, obrzęki obwodowe.
Niezbyt często: zmęczenie, zwiększenie masy ciała.

Badania diagnostyczne:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były przeważnie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (>3 razy powyżej górnej granicy wartości przyjętej za prawidłową) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy występowało u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej (CK) w surowicy (przewyższające 3-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową) u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (>10-krotnie górną granicę wartości uznanej za prawidłową) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w przypadku przedawkowania leku Xavitor. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, i jeśli zachodzi konieczność, zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK w surowicy. Hemodializa nie zwiększa w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Atorwastatyna jest wybiórczym, 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 uwalniane do osocza w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) powstające z VLDL i są głównie katabolizowane przez receptory LDL.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein we krwi przez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA i syntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zwiększa także liczbę receptorów wątrobowych dla lipoprotein o małej gęstości (LDL) na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonego wychwytu 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 z reguły nie reagowali na leki zmniejszające stężenie lipidów.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30%-46%), cholesterolu-LDL (41%-61%), apolipoproteiny B (34%-50%) i triglicerydów (14%-33%) oraz powoduje różnie nasilony wzrost stężenia cholesterolu HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) i apolipoproteiny A1 w badaniach w zależności reakcji od dawki. Wyniki te uzyskano u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, nierodzinnymi

postaciami hipercholesterolemii, hiperlipidemią mieszaną, włączając pacjentów z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL i apolipoproteiny B powoduje zmniejszenie liczby epizodów sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Trwają obecnie badania mające potwierdzić wpływ atorwastatyny na redukcję chorobowości i śmiertelności.

W profilaktycznym badaniu obserwacyjnym (MIRACL) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna n=1538, placebo n=1548) z ostrym epizodem wieńcowym, włączając dusznicę. Leczenie było rozpoczynane w przeciągu 24-96 godzin po przyjęciu do szpitala. U tych pacjentów obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu ostrego epizodu wieńcowego o 26% ($p=0,018$).

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% 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) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

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

Metabolizm: Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto-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 aktywnym metabolitom.

Eliminacja: Po procesie metabolizmu wątrobowego i pozawątrobowego atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Nie wydaje się jednak, aby lek podlegał istotnemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania atorwastatyny w osoczu u ludzi wynosi około 14 godzin.

Okres połowicznego hamowania aktywności reduktazy 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: Brak danych farmakologicznych dotyczących dzieci.

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 jest nieistotne.

Niewydolność nerek: Niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu, ani na ich działanie na lipidy krwi.

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 karcinogennego. Maksymalna stosowana dawka była 63-krotnie wyższa 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 była zwiększona 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 teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka:

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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, 60, 84, 90, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 szt. dla wszystkich dawek.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Tabuk Poland Sp. z o.o
ul. Capri 2, lok. 77
02-762 Warszawa.

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Xavitor, tabletki powlekane 10 mg: 14164

Xavitor, tabletki powlekane 20 mg: 14165

Xavitor, tabletki powlekane 40 mg: 14166

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

25.10.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -07- 0 6

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15