CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gletor, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera: 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum)* (w postaci soli wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7 mm, tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gletor jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego, w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B lub trójglicerydów u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub mieszaną hiperlipidemią (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i typu IIb wg klasyfikacji Fredericksona), jeżeli odpowiedź na stosowaną dietę oraz na inne metody leczenia niefarmakologicznego nie jest wystarczająca.

Atorwastatyna jest również wskazana w leczeniu skojarzonym, np. z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie cholesterolu LDL, u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jeśli inne metody leczenia obniżającego stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL okazały się niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Gletor pacjent powinien stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu, którą należy utrzymywać przez cały okres leczenia produktem Gletor. Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od stężenia cholesterolu LDL przed rozpoczęciem leczenia, założonego celu leczenia i odpowiedzi terapeutycznej pacjenta na leczenie.
Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę należy modyfikować co 4 tygodnie lub rzadziej. Maksymalna dawka dobowa wynosi 80 mg raz na dobę. Dawkę dobową należy podawać jednorazowo, o dowolnej porze, niezależnie od posiłku.

Założenia dotyczące celu leczenia pacjentów z potwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych lub pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej to osiągnięcie: stężenia cholesterolu LDL < 3 mmol/l (lub < 115 mg/dl) i całkowitego cholesterolu < 5 mmol/l (lub < 190 mg/dl).

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia
U większości pacjentów skuteczna dawka wynosi 10 mg produktu Gletor raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź na leczenie osiąga się w ciągu 4 tygodni. Odpowiedź terapeutyczna utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Dawka początkowa wynosi 10 mg produktu Gletor raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, a zmian dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki 80 mg na dobę lub podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 64 pacjentów, w tym 46 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, podawano atorwastatynę w dawkach do 80 mg. U tych 46 pacjentów średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL wyniosło 21%.
Pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymywali atorwastatynę w dawce od 10 mg do 80 mg na dobę, jako leczenie wspomagające obniżenie stężenia lipidów we krwi (np. z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie cholesterolu LDL), lub wtedy, gdy inne metody leczenia nie były skuteczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu oraz na jej skuteczność, w związku z tym modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Osoby w podeszłym wieku
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek atorwastatyny u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne jak u innych dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież
Stosowanie u dzieci musi być nadzorowane przez lekarza specjalistę.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u dzieci jest ograniczone do małej grupy pacjentów (w wieku 4-17 lat) z ciężką nieprawidłową hiperlipidemią, taką jak homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 10 mg atorwastatyny na dobę. W zależności od odpowiedzi terapeutycznej i tolerancji leku przez pacjenta dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę. W tej grupie pacjentów dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w okresie dojrzewania nie zostały ocenione.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Gletor jest przeciwwskazany:
- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie.
- U pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, 3-krotnie większym niż górna granica normy.
- U pacjentów z miopatią.
- U kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią.
- U kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących metod zapobiegania ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas stosowania leku, należy wykonać badania kontrolne czynności wątroby. Badania czynności wątroby należy wykonać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia objawów. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN), zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Gletor (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gletor 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 prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającemu życiu, charakteryzującemu się zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej – CK (> 10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia:

Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- Zaburzenia czynności nerek.
- Niedoczynność tarczycy.
- Genetycznie uwarunkowana miopatia w wywiadzie.
- Miopatia związana z wcześniejszym stosowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie.
- Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nadużywanie alkoholu.
- Pacjenci w podeszłym wieku (70 lat lub starsi). W tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność wykonania tego badania w kontekście innych czynników ryzyka wystąpienia rabdomiolizy podanych powyżej.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Nie należy rozpoczynać leczenia jeśli aktywność kinazy kreatynowej (CK) jest znacznie podwyższona (> 5 razy GGN).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w przypadku występowania innych czynników zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników może być trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczenia, aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy GGN), należy powtórzyć pomiar po 5–7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia:

- Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeżeli objawy te wystąpią podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. W przypadku, gdy jest znacznie podwyższona (> 5 razy GGN) należy przerwać leczenie.
- Jeżeli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie leczenia.
- Jeżeli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Jeżeli wystąpi znaczne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy, należy przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z takimi lekami jak: cyklosporyna, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacyna, gemfibrozyl i inne pochodne kwasu fibrynowego oraz inhibitory proteazy HIV (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc
Obserwowano nieliczne przypadki występowania śródmiąższowej choroby płuc po zastosowaniu niektórych statyn, szczególnie w trakcie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, kaszel bez odkrztuszania i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, antybiotyków makrolidowych, w tym erytromycyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych lub niacyny. W sporadycznych przypadkach dochodziło wtedy do rabdomiolizy i zaburzenia czynności nerek na skutek mioglobinurii. Z tego powodu należy rozważyć możliwe korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego stosowania atorwastatyny z jednym z wyżej wymienionych leków (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4: atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4. Podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i inhibitorów cytochromu P450 3A4 (np. cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych, w tym erytromycyny i klarytromycyny, nefazodonu, azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym itrakonazolu, oraz inhibitorów proteazy HIV) mogą wystąpić interakcje. Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tych leków może prowadzić do zwiększonego stężenia atorwastatyny w osoczu. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność w trakcie leczenia atorwastatyną w skojarzeniu z tymi lekami (patrz również 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. Klarytromycyna zwiększała C_{max} oraz AUC atorwastatyny o odpowiednio 56% i 80%.

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

Itrakonazol: jednoczesne stosowanie 40 mg atorwastatyny i 200 mg itrakonazolu na dobę prowadziło do trzykrotnego zwiększenia AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy: jednoczesne stosowanie atorwastatyny i inhibitorów proteazy, które są inhibitorami cytochromu CYP3A4, prowadziło do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy: zawiera jedną lub kilka substancji, które hamują cytochrom CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie leków metabolizowanych przez ten cytochrom. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 37% i zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu atorwastatyny o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny o 2,5 razy i AUC aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyna i aktywne metabolity) o 1,3 razy. Z tego powodu, podczas leczenia atorwastatyną, nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego.

Induktory cytochromu P450 3A4: wpływ induktorów cytochromu P450 3A4 (np. ryfampicyny, fenytoiny) na atorwastatynę nie jest znany. Możliwe interakcje z innymi substratami tego izoenzymu, choć nie są znane, należy brać pod uwagę w przypadku stosowania innych leków o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykład leków przeciwarytmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

<u>Inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze:</u>

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

Digoksyna: podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym nie zmieniło się. Jednak, stężenie digoksyny zwiększyło się o około 20% podczas jednoczesnego stosowania 80 mg atorwastatyny na dobę. Interakcję tę można wyjaśnić hamowaniem transportu przez białko błonowe - glikoproteinę P. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu, co należy uwzględnić podczas ustalania dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kolestypol: stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), jeśli kolestypol był stosowany jednocześnie z atorwastatyną. Jednak wpływ na lipidy był większy, jeśli atorwastatyna i kolestypol stosowane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy: jednoczesne stosowanie atorwastatyny i leków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających wodorotlenek magnezu lub glinu, zmniejszało stężenie atorwastatyny w osoczu o około 35%; nie miało to wpływu na zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL.

Warfaryna: jednoczesne stosowanie atorwastatyny i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych dni stosowania obu tych leków. Po 15 dniach stosowania atorwastatyny czas protrombinowy powracał do wartości wyjściowych. Niemniej jednak, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących warfarynę, podczas włączania atorwastatyny do leczenia.

Fenazon: jednoczesne stosowanie przez pewien okres atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub nie wykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

Cymetydyna: przeprowadzone jedno badanie interakcji cymetydyny i atorwastatyny nie wykazało wystąpienia interakcji pomiędzy tymi lekami.

Amlodypina: jednoczesne stosowanie 80 mg atorwastatyny i 10 mg amlodypiny nie miało wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

Inne produkty lecznicze: w badaniach klinicznych, w których atorwastatyna była stosowana jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi lub hipoglikemizującymi, nie wykazano istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie produktu leczniczego Gletor w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w okresie ciąży i karmienia piersią.

Badania przedkliniczne na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. Rozwój potomstwa u szczurów był spowolniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa samic, którym podawano atorwastatynę w dawkach większych niż 20 mg/kg mc./dobę. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Nie wiadomo czy atorwastatyna przenika do mleka kobiecego.

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

Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania 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 leczenia.
Z badań klinicznych, z powodu działań niepożądanych przypisywanych atorwastatynie, zostało wyłączonych mniej niż 2% pacjentów.

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

Częstość występowania działań jest następująca: często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Niezbyt często: małopłytkowość.

Zaburzenia układu nerwowego:
Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, osłabienie wrażliwości na dotyk.
Niezbyt często: neuropatia obwodowa.

Zaburzenia ucha i błędnika:
Niezbyt często: szum w uszach.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
Często: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, nudności, biegunka.
Niezbyt często: jadłowstręt, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Często: wysypka, świąd.
Niezbyt często: pokrzywka.
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozpływna naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:
Często: bóle mięśni, bóle stawów.
Niezbyt często: miopatia.
Rzadko: zapalenie mięśni, rabdomioliza.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: osłabienie, bóle w klatce piersiowej, bóle pleców, obrzęki obwodowe.
Niezbyt często: złe samopoczucie, przyrost masy ciała.

Zaburzenia układu immunologicznego:
Często: nadwrażliwość.
Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia psychiczne:
Często: bezsenność.
Niezbyt często: amnezja.

Badania laboratoryjne:
Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (> 3 razy GGN) występowało u 0,8% pacjentów stosujących atorwastatynę. Zwiększenie aktywności było zależne od wielkości dawki i odwracalne u wszystkich pacjentów.

W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) obserwowano u 2,5% pacjentów stosujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu niektórych statyn obserwowano następujące działania niepożądane:
- Zaburzenia snu, w tym koszmary senne.
- Utrata pamięci.
- Zaburzenia seksualne.
- Depresja.
- Nieliczne przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest określone swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Gletor.
W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. Hemodializa nie zwiększy znacząco klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA; kod ATC: C 10 AA 05

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie trójglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (ang. VLDL - *Very Low Density Lipoproteins*) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. LDL - *Low Density Lipoproteins*) powstają z VLDL i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL.

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein w osoczu poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje syntezę cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zwiększa także liczbę receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna powoduje znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności receptora LDL i jednocześnie prowadzi do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi klinicznej od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30% do 46%), cholesterolu LDL (o 41% do 61%), apolipoproteiny B (o 34% do 50%) i trójglicerydów (o 14% do 33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te dotyczą pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obecnie trwają badania śmiertelności i chorobowości u pacjentów stosujących atorwastatynę.

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, włączając dławicę piersiową. Leczenie atorwastatyną rozpoczynano w ciągu 24 do 96 godzin po przyjęciu do szpitala. U tych pacjentów obserwowano istotne zmniejszenie o 26% ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:
Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny podanej w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej doustnie w postaci roztworu. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit 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 ponad 98%.

Metabolizm:
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Związki te są następnie metabolizowane na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. *In vitro,* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowe jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Wydalanie:
Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Produkt leczniczy nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Szczególne 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 działanie zmniejszające stężenie lipidów jest porównywalne w obu grupach wiekowych.

Dzieci: brak danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie mają istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły istotne klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Niewydolność nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej 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 (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 u człowieka (80 mg na dobę) w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 8 do16-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC (0-24), określone na podstawie całkowitej aktywności hamującej. W trwających dwa lata badaniach na myszach, częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic była większa podczas stosowania dawek maksymalnych. Największa stosowana dawka była 250-krotnie większa od największej dawki u człowieka w przeliczeniu na mg/kg masy ciała oraz 6 do 11-krotnie większa w przeliczeniu na wartości AUC (0-24).
W czterech badaniach *in vitro* oraz w jednej próbie *in vivo,* atorwastatyna nie wykazała właściwości mutagennych, ani nie powodowała wad rozwojowych narządów.
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 powodowała wad rozwojowych.

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 tabletki:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA-aluminium-PVC/aluminium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 tabletek powlekanych.
Pojemnik HDPE z wieczkiem LDPE: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO