

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torvalipin, 10 mg, tabletki powlekane;

Torvalipin, 20 mg, tabletki powlekane;

Torvalipin, 40 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Torvalipin, tabletki powlekane, 10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7 mm.

Torvalipin tabletki powlekane, 20 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, 9 mm.

Torvalipin 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 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.

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 dziennie, bez względu na porę dnia, z posiłkiem lub niezależnie od niego.

W przypadku pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów niedokrwiniowych, 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 10mg 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.

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.

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;
- u 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 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.

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
- pacjenci z miopatią uwarunkowaną genetycznie w wywiadzie
- 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 kreatyniny (CK)

Aktywności kinazy kreatyniny 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 związane z mięśniami 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 rabdomiolizy (rozpad mięśni szkieletowych), należy niezwłocznie przerwać leczenie atorwastatyną.

Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy 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. Rzadko prowadziło to do wystąpienia rozpadu mięśni szkieletowych wraz z zaburzeniem czynności nerek spowodowanym mioglobinurią. Z tego powodu konieczne jest rozważenie korzyści jednoczesnego stosowania powyższych leków z lekiem Torwalipin względem potencjalnych zagrożeń (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).

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, powodowało zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu. Klarytromycyna powodowała zwiększenie C_{max} dla atorwastatyny o 56%, a AUC o 80%.

Inhibitory glikoproteiny P:

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

Itrakonazol:

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg i itrakonazolu w dawce 200 mg na dobę powodowało trzykrotny wzrost AUC atorwastatyny.

Inhibitory proteazy:

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

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 ortohydroksylowego 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:

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 przeciwarrytmicznych klasy III, takich jak np. amiodaron.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych:**Gemfibrozyl/fibraty:**

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów atorwastatyny z fibratami może zwiększać się 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:

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 etinyloestradiolu. Należy uwzględnić wzrost stężenia podczas ustalania dawek doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

Kolestypol:

U pacjentów otrzymujących atorwastatynę jednocześnie z kolestypolem występuje zmniejszenie (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, zmniejszyło stężenie atorwastatyny 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 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 żadnych oddziaływań 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 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. 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 i jej czynnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone. Nie wiadomo czy atorwastatyna przenika do mleka kobiecego.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, wzdęcia, dyspepsję, 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 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: 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.

Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych:

Rzadko: Zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szum w uszach.

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 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 kreatyninowej (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).

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 i lipoprotein we krwi 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 przyśpieszenia 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%), apoliproteiny 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 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% 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) 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 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 farmakologiczne 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 jest 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 teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka:

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 6000.

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, 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 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Actavis Group hf.,
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Torvalipin, tabletki powlekane 10 mg:

Torvalipin, tabletki powlekane 20 mg:

Torvalipin, tabletki powlekane 40 mg:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO