

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bisatum 10 mg filmsko obložene tablete
 Bisatum 20 mg filmsko obložene tablete
 Bisatum 40 mg filmsko obložene tablete
 Bisatum 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: Bisatum filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne in gladke filmsko obložene tablete. Dimenzije tablet so približno 9,7 mm x 5,2 mm.

20 mg: Bisatum filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne in gladke filmsko obložene tablete. Dimenzije tablet so približno 12,5 mm x 6,6 mm.

40 mg: Bisatum filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne in gladke filmsko obložene tablete. Dimenzije tablet so približno 15,6 mm x 8,3 mm.

80 mg: Bisatum filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne in gladke filmsko obložene tablete. Dimenzije tablet so približno 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Bisatum je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje povišanih ravni celokupnega holesterola, holesterola LDL (LDL-h), apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let ali več, s primarno hiperholesterolemijo, vključno z družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi razvrstitvi), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Zdravilo Bisatum je indicirano tudi za znižanje povišanih ravni celokupnega holesterola in holesterola LDL pri odraslih s homozigotno obliko družinske hiperholesterolemije kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Zdravilo Bisatum je indicirano za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, za katere so ocenili, da pri njih obstaja veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k obvladovanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Bisatum je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Bisatum.

Odmerke je treba določiti za posamezne bolnike glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Odmerke je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat dnevno.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov je nadzor nad boleznijo mogoče doseči z 10 mg odmerkom zdravila Bisatum enkrat dnevno. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se po navadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Bisatum dnevno. Odmerke je treba določiti za posamezne bolnike in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg dnevno. Potem je mogoče povečati odmerek do največ 80 mg dnevno ali pa atorvastatin v odmerku 40 mg uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na voljo so samo omejeni podatki (glejte poglavje 5.1).

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg dnevno (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Bisatum je treba pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V preskušanjih primarne preventive so uporabljali odmerek 10 mg dnevno. Za doseganje ravni holesterola LDL, kakršne priporočajo trenutne smernice, bodo morda potrebni večji odmerki.

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Zdravilo Bisatum je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter je zdravilo Bisatum kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 70 let, ki jemljejo priporočene odmerke, sta učinkovitost in varnost zdravila podobni kot pri splošni populaciji.

Pediatrična populacija

Hiperholesterolemija

Pediatrične bolnike smejo zdraviti samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno spremljati za ocenitev napredka.

Za bolnike, stare 10 let in več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg dnevno, s prilagajanjem do 20 mg na dan. Prilagajanje je treba pri pediatričnih bolnikih opraviti glede na

posameznikov odziv in prenašanje. Informacije o varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z odmerki, večjimi od 20 mg (kar ustreza približno 0,5 mg/kg), so omejene.

Z uporabo zdravila pri otrocih, starih od 6 do 10 let, je malo izkušenj (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Bisatum ni indicirano za zdravljenje bolnikov, mlajših od 10 let.

Za to skupino bolnikov bodo morda primernejše druge farmacevtske oblike in jakosti.

Način uporabe

Zdravilo Bisatum je namenjeno peroralni uporabi. Vsak dnevni odmerek atorvastatina je treba zaužiti naenkrat, kadar koli čez dan, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Bisatum je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenim trdovratnim povišanjem serumskih ravni transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo,
- med nosečnostjo in v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave delovanja jeter in jih pozneje ponavljati v rednih presledkih. Preiskave delovanja jeter je treba opraviti tudi, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter. Bolnike, pri katerih se povišajo ravni transaminaz, je treba spremljati, dokler nenormalnosti ne izginejo. Če povišanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo, traja dalj časa, se priporoča zmanjšanje odmerka zdravila Bisatum ali ukinitvev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Bisatum je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo anamnezo boleznij jeter.

Študija SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

V analizi *post-hoc* podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so nedavno imeli možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA), je bila pojavnost hemoragične kapi večja pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti z 80 mg odmerki atorvastatina, kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Povečano tveganje so še posebej opazili pri bolnikih, ki so prej imeli hemoragično kap ali ki so ob začetku študije imeli lakunarni infarkt. Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli hemoragično kap ali lakunarni infarkt, je razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja z 80 mg odmerkom atorvastatina negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati morebitno tveganje za hemoragično kap (glejte poglavje 5.1).

Imunsko posredovana nekrotizirajoča mioopatija (IMNM)

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči mioopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Učinki na skeletne mišice

Kakor drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in mioopatijo, ki lahko napredujejo v rabdomiolizo – ta je lahko smrtno nevarna, značilno zanjo pa je izrazito povišanje vrednosti kreatin-kinaze (za več kot

10-krat nad zgornjo normalno mejo) –, mioglobinemijo in mioglobinurijo, ki lahko povzročijo odpoved ledvic.

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za rabdomiolizo. V naslednjih okoliščinah je treba pred začetkom zdravljenja s statini določiti vrednost kreatin-kinaze:

- okvara ledvic
- hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza podedovanih mišičnih motenj
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezen jeter in/ali uživanje alkohola v znatnih količinah v anamnezi
- pri starostnikih (starejših od 70 let) je treba oceniti, ali je takšno merjenje potrebno, glede na prisotnost drugih dejavnikov tveganja za rabdomiolizo
- okoliščine, v katerih se lahko povišajo koncentracije zdravila v plazmi, na primer pri medsebojnem delovanju z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) in pri posebnih skupinah bolnikov, vključno z genetskimi podskupinami (glejte poglavje 5.2)

V takih primerih je treba pretehtati razmerje med možnim tveganjem in koristmi zdravljenja ter klinično spremljati bolnika. Če ima bolnik pomembno povečane izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze (več kot 5-krat večje od zgornje normalne meje), zdravljenja ne smemo uvesti.

Meritve ravni kreatin-kinaze

Raven kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za povišanje ravni kreatin-kinaze (CK), ker je v tem primeru razlaga izmerjenih vrednosti težavna. Če so izhodiščne ravni kreatin-kinaze (CK) pomembno povišane (več kot 5-krat nad ZNM), je treba rezultate potrditi s ponovnimi meritvami čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba izmeriti bolnikove ravni kreatin-kinaze. Če so te ravni pomembno povišane (več kot 5-krat višje od zgornje normalne meje), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi zelo izraziti in bolniku povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če so ravni kreatin-kinaze enake ali manjše od 5-kratne zgornje normalne meje.
- Če simptomi izginejo in se ravni kreatin-kinaze povrnejo v normalno stanje, se lahko znova uvede zdravljenje z atorvastatinom ali alternativnim statinom, vendar v najmanjšem odmerku in ob skrbnem spremljanju bolnika.
- Če se pojavi klinično pomembno povišanje ravni kreatin-kinaze (več kot 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če se atorvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povišajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kot so močni zaviralci CYP3A4 ali transportnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itn.). Tveganje za pojav miopatije se lahko poveča tudi med sočasno uporabo z gemfibrozilom in drugimi derivati fibrične kisline, eritromicinom, niacinom in ezetimibom. Če je to mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili, razmisliti o drugih alterativnih zdravljenjih (brez medsebojnega delovanja).

Če je sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom nujna, je treba natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pri sočasnem zdravljenju. Kadar bolniki dobivajo zdravila, ki povišajo

koncentracijo atorvastatina v plazmi, se priporoča manjši največji odmerek atorvastatina. Če bolniki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, je treba razmisliti tudi o zmanjšanju začetnega odmerka atorvastatina, poleg tega pa se priporoča ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Bisatum se ne sme uporabljati sočasno z oblikami fusidne kisline za sistemsko uporabo oziroma v sedmih dneh po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemsko uporaba fusidne kisline nujna, se mora prekiniti jemanje statina za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statina, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je potrebno svetovati naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, na primer za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z zdravilom Bisatum in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8). Med prisotnimi znaki so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in povišana telesna temperatura). Kadar obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekatera dejstva kažejo na to, da statini zvišujejo raven glukoze v krvi. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo visoko tveganje za razvoj sladkorne bolezni, lahko povzroči raven hiperglikemije, ki zahteva formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar pa to ne predstavlja razloga za prenehanje zdravljenja s statini, saj to tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za žilne bolezni pri bolnikih, ki uporabljajo zdravila iz te skupine. Bolnike, ki so v večji nevarnosti (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišana raven trigliceridov, hipertenzija), je treba spremljati klinično in biokemijsko v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pediatrična populacija

Varnost pri razvoju pediatričnih bolnikov ni ugotovljena (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin presnavlja citokrom P450 3A4 (CYP3A4), zdravilo pa je tudi substrat za transportne beljakovine, npr. prenašalca za privzem v jetra OATP1B1. Ob sočasni uporabi z zdravili, ki so zaviralci CYP3A4 ali transportnih beljakovin, se lahko koncentracije atorvastatina v plazmi povišajo, s tem pa je možno povečanje tveganja za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi zaradi sočasne uporabe atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko sprožijo miopatijo, na primer z derivati fibrične kisline in ezetimibom (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci encima CYP3A4

Izkazalo se je, da se zaradi močnih zaviralcev encima CYP3A4 koncentracije atorvastatina izrazito povišajo (glejte Preglednico 1 in specifične informacije spodaj). Močni zaviralci encima CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itn.) naj se ne uporabljajo sočasno z atorvastatinom, če je

to mogoče. Kadar se sočasni uporaba teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba razmisliti o uporabi manjšega začetnega in največjega odmerka atorvastatina, poleg tega pa se priporoča ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte Preglednico 1).

Zmerni zaviralci encima CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povišajo koncentracije atorvastatina v plazmi (glejte Preglednico 1). Pri uporabi eritromicina v kombinaciji s statini so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ocenili vpliv amiodarona ali verapamila na atorvastatin, niso opravili. Za obe zdravili, amiodaron in verapamil, je znano, da zavirata delovanje encima CYP3A4, zato lahko sočasna uporaba z atorvastatinom povzroči povečano izpostavljenost atorvastatinu. Če bolnik sočasno jemlje zmerne zaviralce encima CYP3A4, je treba razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka atorvastatina, poleg tega pa se priporoča ustrezno klinično spremljanje bolnika. Ustrezno klinično spremljanje se priporoča tudi po uvedbi ali prilagoditvah odmerka zaviralca.

Induktorji encima CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenzom, rifampicinom in šentjanževko) lahko privede do različnih znižanj koncentracij atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja rifampicina (induciranje citokroma P450 3A in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) se priporoča jemanje atorvastatina in rifampicina ob istem času. Zaposnelo odmerjanje atorvastatina po uporabi rifampicina je namreč povezano s pomembnim znižanjem koncentracij atorvastatina v plazmi. Vendar je učinek rifampicina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih neznan, zato je treba pri bolnikih pozorno spremljati učinkovitost zdravljenja, kadar se ni mogoče izogniti sočasni uporabi obeh zdravil.

Zaviralci transportnih beljakovin

Zaviralci transportnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če je sočasna uporaba nujna, se priporočata zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje učinkovitosti zdravljenja (glejte Preglednico 1).

Gemfibrozil/derivati fibrične kisline

Pri uporabi fibratov v samostojnem zdravljenju se občasno pojavijo dogodki, povezani z mišicami, vključno z rbdomiolizo. Pri sočasni uporabi derivatov fibrične kisline in atorvastatina se lahko tveganje za pojav teh dogodkov poveča. Če je sočasna uporaba nujna, je treba uporabljati najmanjši odmerek atorvastatina, s katerim dosežemo želeni cilj zdravljenja, in bolnike je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Pri uporabi ezetimiba v samostojnem zdravljenju se občasno pojavijo dogodki, povezani z mišicami, vključno z rbdomiolizo. Torej se pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina tveganje za pojav teh dogodkov lahko poveča. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje bolnikov.

Holestipol

Če so holestipol uporabljali sočasno z zdravilom Bisatum, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi nižje za približno 25 %. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če so zdravilo Bisatum in holestipol uporabljali sočasno, kot če so uporabljali vsako zdravilo posebej.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo, vključno z rbdomiolizo se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem te interakcije (farmakodinamičen ali farmakokinetičen ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rbdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, se mora jemanje atorvastatina prekiniti za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Vpliv atorvastatina na sočasno uporabljena zdravilaDigoksin

Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povešale. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Sočasna uporaba zdravila Bisatum in peroralnih kontracepcijskih sredstev je povešala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji, v kateri so bolniki dobivali ponavljajoče se odmerke varfarina, je sočasna uporaba atorvastatina v odmerku 80 mg dnevno z varfarinom v prvih 4 dneh odmerjanja povzročila majhno skrajšanje (za približno 1,7 sekunde) protrombinskega časa; protrombinski čas se je v 15 dneh zdravljenja z atorvastatina povrnil na normalno vrednost. Čeprav so poročila o klinično pomembnem medsebojnem delovanju z antikoagulantmi zelo redka, je treba pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, pred uvedbo zdravljenja z atorvastatinom ugotoviti protrombinski čas in ga v zgodnjem obdobju zdravljenja dovolj redno preverjati, da bi zagotovili, da ni pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko so dokumentirani stabilni protrombinski časi, jih lahko opazujemo v presledkih, določenih za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Če se odmerki atorvastatina spremenijo ali zdravljenje začasno prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni povezano s krvavitvami ali spremembami v protrombinskem času.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so opravili samo pri odraslih. Obseg medsebojnega delovanja pri pediatrični populaciji ni znan. Pri zdravljenju pediatrične populacije je treba upoštevati zgoraj opisana medsebojna delovanja pri odraslih in opozorila v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba vrednosti AUC*	Klinično priporočilo**
Tipranavir 500 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 200 mg dvakrat dnevno, 8 dni (od 14. do 21. dne)	1. dan 40 mg, 20. dan 10 mg	↑ 9,4-krat	Kadar je sočasno zdravljenje z atorvastatinom nujno, odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg dnevno.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, nespremenjen odmerek	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 28 dni	↑ 8,7-krat	Priporoča se klinično spremljanje teh bolnikov.
Lopinavir 400 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	20 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 dni	↑ 5,9-krat	Kadar je sočasno zdravljenje z atorvastatinom nujno, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Priporoča se klinično spremljanje bolnikov, ki jemljejo odmerke atorvastatina, večje od 20 mg.
Klaritromicin 500 mg dvakrat dnevno, 9 dni	80 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 8 dni	↑ 4,4-krat	

Sakvinavir 400 mg dvakrat dnevno/ ritonavir (300 mg dvakrat dnevno od 5. do 7. dne, 8. dan povečano na 400 mg dvakrat dnevno), od 5. do 18. dne, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 dni	↑ 3,9-krat	Kadar je sočasno zdravljenje z atorvastatinom nujno, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Priporoča se klinično spremljanje bolnikov, ki jemljejo odmerke atorvastatina, večje od 40 mg.
Darunavir 300 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 9 dni	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 dni	↑ 3,3-krat	
Itrakonazol 200 mg enkrat dnevno, 4 dni	40 mg, samo en odmerek	↑ 3,3-krat	
Fosamprenavir 700 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 dni	↑ 2,5-krat	
Fosamprenavir 1400 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 dni	↑ 2,3-krat	
Nelfinavir 1250 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 28 dni	↑ 1,7-krat***	Ni posebnih priporočil.
Grenivkin sok, 240 ml enkrat dnevno ****	40 mg, samo en odmerek	↑ 37 %	Sočasno pitje velikih količin grenivkega soka in uporaba atorvastatina ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg enkrat dnevno, 28 dni	40 mg, samo en odmerek	↑ 51 %	Po uvedbi diltiazema ali prilagoditvi njegovega odmerka se priporoča ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
Eritromicin 500 mg štirikrat dnevno, 7 dni	10 mg, samo en odmerek	↑ 33 %***	Priporočata se manjši največji odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
Amlodipin 10 mg, samo en odmerek	80 mg, samo en odmerek	↑ 18 %	Ni posebnih priporočil.
Cimetidin 300 mg štirikrat dnevno, 2 tedna	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 tedne	↓ manj kot 1 %***	Ni posebnih priporočil.
Antacidna suspenzija magnezijevega in aluminiijevega hidroksida, 30 ml štirikrat dnevno, 2 tedna	10 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 4 tedne	↓ 35 %***	Ni posebnih priporočil.
Efavirenz 600 mg enkrat dnevno, 14 dni	10 mg, odmerjanje je trajalo 3 dni	↓ 41 %	Ni posebnih priporočil.
Rifampin 600 mg enkrat dnevno, 7 dni (sočasno zaužitje)	40 mg, samo en odmerek	↑ 30 %	Če je sočasna uporaba nujna, se priporočata jemanje odmerkov atorvastatina in rifampina ob istem času ter klinično spremljanje.
Rifampin 600 mg enkrat dnevno, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg, samo en odmerek	↓ 80 %	

Gemfibrozil 600 mg dvakrat dnevno, 7 dni	40 mg, samo en odmerek	↑ 35 %	Priporočata se manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
Fenofibrat 160 mg enkrat dnevno, 7 dni	40 mg, samo en odmerek	↑ 3 %	Priporočata se manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.

* Podatki, navedeni kot x-kratna sprememba, predstavljajo preprosto razmerje med sočasno uporabo in samim atorvastatinom (tj. 1-krat = ni spremembe). Podatki, navedeni kot sprememba v %, predstavljajo odstotek razlike v primerjavi s samim atorvastatinom (tj. 0 % = ni spremembe).

** Klinični pomen je opisan v poglavjih 4.4 in 4.5.

*** Ustreza skupnim učinkom atorvastatina.

**** Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, zato lahko poviša plazemske koncentracije zdravil, ki jih CYP3A4 presnavlja. Zaužitje 240 ml kozarca soka grenivke je povzročilo tudi znižanje vrednosti AUC aktivnega orto-hidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra dnevno, pet dni) so povečale vrednost AUC atorvastatina za 2,5-krat in vrednost AUC aktivnih učinkovin (atorvastatina in presnovkov).

»↑« označuje povečanje in »↓« označuje zmanjšanje.

Preglednica 2: Vpliv atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba vrednosti AUC*	Klinično priporočilo
80 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 10 dni	Digoksin 0,25 mg enkrat dnevno, 20 dni	↑ 15 %	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 22 dni	Peroralno kontracepcijsko sredstvo enkrat dnevno, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ni posebnih priporočil.
80 mg enkrat dnevno, odmerjanje je trajalo 15 dni	** Fenazon, 600 mg, samo en odmerek	↑ 3 %	Ni posebnih priporočil.

* Podatki, navedeni kot sprememba v %, predstavljajo odstotek razlike v primerjavi s samim atorvastatinom (tj. 0 % = ni spremembe).

** Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je bil učinek na očistek fenazona majhen ali pod mejo določljivosti.

»↑« označuje povečanje in »↓« označuje zmanjšanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v obdobju zdravljenja uporabljati ustrezna kontracepcijska sredstva (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

V obdobju nosečnosti je zdravilo Bisatum kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Varnost uporabe pri nosečnicah ni ugotovljena (glejte poglavje 4.3). Pri nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Prejeta so bila redka poročila o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavitvi zaviralcem reduktaze HMG-CoA. V študijah na živalih so ugotovili toksičen učinek na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zniža fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekursor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in po navadi ima prenehanje jemanja zdravil, ki znižujejo ravni lipidov, med nosečnostjo majhen vpliv na dolgotrajno tveganje za primarno hiperholesterolemijo.

Zato se pri nosečnicah, ženskah, ki poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče, zdravilo Bisatum ne sme uporabljati. V času trajanja nosečnosti ali dokler se ne ugotovi, da ženska ni noseča, je treba zdravljenje z zdravilom Bisatum prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin in njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko. Pri podganah so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobne kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo Bisatum, ne smejo dojiti, ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov pri otroku (glejte poglavje 4.3). V obdobju dojenja je zdravilo Bisatum kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih atorvastatin ni imel učinka na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bisatum nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V podatkovni zbirki kliničnih preskušanj z atorvastatinom, nadzorovanih s placebom, ki vsebuje podatke o 16.066 bolnikih (8755 jih je dobivalo atorvastatin in 7311 placebo), zdravljenih povprečno 53 tednov, je zaradi neželenih učinkov prekinilo zdravljenje 5,2 % bolnikov, ki so dobivali atorvastatin, v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Naslednji seznam prikazuje profil neželenih učinkov zdravila Bisatum na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja zdravila.

Seznam neželenih učinkov

Ocenjena pogostost neželenih učinkov je po dogovoru razvrščena v naslednje skupine: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: nazofaringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije

Zelo redki: anafilaksa

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hiperglikemija

Občasni: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

Psihiatrične motnje

Občasni: nočne more, nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija

Redki: periferna nevropatija

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid

Redki: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

Zelo redki: poslabšanje sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtost, vetrovi, dispepsija, navzea, driska

Občasni: bruhanje, bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha, spahovanje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: hepatitis

Redki: holestaza

Zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

Redki: angionevrotski edem, bulozni dermatitis, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, mišični krči, oteklost sklepov, bolečina v hrbtu

Občasni: bolečina v vratu, utrujene mišice

Redki: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, včasih zapletena s pretrganjem kite

Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.)

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: slabo počutje, astenija, bolečina v prsih, periferni edem, utrujenost, pireksija

Preiskave

Pogosti: nenormalne vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav, povišanje ravni kreatin-kinaze v krvi

Občasni: pozitiven rezultat za bele krvničke pri preiskavi urina

Kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA so tudi pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Bisatum, opažali povišane koncentracije transaminaz v serumu. Spremembe so bile običajno blage in prehodne in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Klinično pomembno povišanje (več kot 3-kratna ZNM) ravni serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Bisatum. Primeri povišanja so bili povezani z velikostjo odmerka in so bili pri vseh bolnikih reverzibilni.

Povišane ravni kreatin-kinaze v serumu (več kot 3-krat večje od zgornje normalne meje) so izmerili pri 2,5 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Bisatum, kar je podobno kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA v kliničnih preskušanjih. Več kot 10-krat višje ravni od zgornje normalne meje so izmerili pri 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Bisatum (glejte poglavje 4.4).

Učinki skupine zdravil

- motnje spolnosti;
- depresija;
- izjemoma so poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4);
- sladkorna bolezen. Njena pogostost je odvisna od prisotnosti oziroma odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišane ravni trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Pediatrična populacija

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila vključuje podatke o 249 pediatričnih bolnikih, ki so dobivali atorvastatin, med katerimi je bilo 7 bolnikov starih < 6 let, 14 bolnikov je bilo starih med 6 in 9 let ter 228 bolnikov v starostnem obdobju od 10 do 17 let.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu

Preiskave

Pogosti: povišanje ravni alanin-aminotransferaze, povišanje ravni kreatin-fosfokinaze v krvi

Na podlagi razpoložljivih podatkov, lahko pri otrocih pričakujemo enako pogostost, vrsto in izrazitost neželenih učinkov kot pri odraslih. Izkušenj v zvezi z varnostjo dolgoročne uporabe pri pediatrični populaciji trenutno ni veliko.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Bisatum ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti sptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Narediti je treba laboratorijske preiskave za oceno delovanja jeter in spremljati raven kreatin-kinaze v serumu. Ker se atorvastatin obsežno veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; zaviralci reduktaze HMG-CoA

Oznaka ATC: C10A A05

Mehanizem delovanja

Atorvastatin je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetra trigliceride in holesterol vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin znižuje ravni holesterola v plazmi in ravni lipoproteinov v serumu tako, da zavira reduktazo HMG-CoA in posledično biosintezo holesterola v jetrih ter poveča število jetrnih receptorjev za LDL na celični površini, s čimer izboljša privzem in katabolizem LDL.

Farmakodinamični učinki

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se po navadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji odzivanja na odmerjanje je atorvastatin znižal koncentracijo celokupnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), hkrati pa različno močno povišal ravni holesterola HDL in apolipoproteina A1. Ti rezultati so dosledni pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo, neodvisno od insulina.

Znižanje ravni celokupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V odprti multicentrični študiji za sočutno uporabo, ki je trajala 8 tednov, z možnim podaljšanim obdobjem različnih dolžin, je sodelovalo 335 bolnikov, med katerimi so 89 bolnikom diagnosticirali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Povprečno znižanje ravni holesterola LDL pri teh 89 bolnikih je bilo približno 20 %. Atorvastatin so uporabljali v odmerkih do 80 mg dnevno.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) so ocenili učinek intenzivnega zniževanja ravni lipidov z 80-miligramskim odmerkom atorvastatina in standardnega zniževanja ravni lipidov s 40-miligramskim odmerkom pravastatina na koronarno ateroskleroza, izmerjeno z metodo intravaskularnega ultrazvoka (IVUS) med angiografijo, pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. V tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, nadzorovanem kliničnem preskušanju so opravili preiskave z intravaskularnim ultrazvokom pri 502 bolnikih na začetku preskušanja in po 18 mesecih. V skupini, ki je dobivala atorvastatin ($n = 253$), ateroskleroza ni napredovala.

Povprečna sprememba v odstotkih skupne prostornine ateroma v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi (glavno merilo v študiji) je bila $-0,4\%$ ($p = 0,98$) v skupini z atorvastatinom in $+2,7\%$ ($p = 0,001$) v skupini s pravastatinom ($n = 249$). V primerjavi s pravastatinom so bili učinki atorvastatina statistično značilni ($p = 0,02$). Učinka intenzivnega zniževanja ravni lipidov na srčno-žilne končne točke (npr. potreba po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, umrljivost zaradi koronarnih bolezni) v tej študiji niso raziskali.

V skupini z atorvastatinom so se ravni holesterola LDL znižale na povprečno $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) glede na izhodiščne vrednosti $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), v skupini s pravastatinom pa so se ravni holesterola LDL znižale na povprečno $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) glede na izhodiščne vrednosti $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Atorvastatin je tudi pomembno znižal ravni povprečnega celokupnega holesterola za $34,1\%$ (pravastatin: $-18,4\%$, $p < 0,0001$), povprečne ravni trigliceridov za 20% (pravastatin: $-6,8\%$, $p < 0,0009$) in povprečne ravni apolipoproteina B za $39,1\%$ (pravastatin: $-22,0\%$, $p < 0,0001$). Atorvastatin je povečal povprečne ravni holesterola HDL za $2,9\%$ (pravastatin: $+5,6\%$, $p = \text{NZ}$). V skupini, ki je dobivala atorvastatin, je bilo znižanje ravni CRP v povprečju $36,4\%$ -odstotno v primerjavi s $5,2\%$ -odstotnim znižanjem v skupini, ki je dobivala pravastatin ($p < 0,0001$).

Rezultate študije so dobili z uporabo jakosti 80 mg , zato jih ni mogoče prenesti na manjše odmerke.

Profila varnosti in prenašanja zdravila sta bila v obeh skupinah primerljiva.

V tej študiji niso raziskali učinka intenzivnega zniževanja lipidov na pomembne srčno-žilne opazovane dogodke. Zato klinični pomen teh rezultatov preiskav v zvezi s primarno in sekundarno preventivo srčno-žilnih dogodkov ni znan.

Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so ocenili uporabo atorvastatina v odmerku 80 mg pri 3086 bolnikih (atorvastatin $n = 1538$; placebo $n = 1548$) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina pectoris). Zdravljenje se je začelo v akutnem obdobju po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg dnevno je podaljšalo čas do pojava sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, opredeljene kot smrt zaradi katerega koli vzroka, miokardni infarkt brez smrtnega izida, zastoj srca z uspešno reanimacijo ali angina pectoris z znaki miokardne ishemije, zaradi katere je potreben sprejem v bolnišnico; tveganje se je zmanjšalo za 16% ($p = 0,048$). Glavni vzrok je v 26% -odstotnem zmanjšanju števila ponovnih sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris z znaki miokardne ishemije ($p = 0,018$). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično značilni (skupaj: placebo: $22,2\%$; atorvastatin: $22,4\%$).

Varnostni profil atorvastatina v študiji MIRACL je bil skladen z opisanim v poglavju 4.8.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno-žilno bolezen (CHD) s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Bolniki so bili hipertenzivni, stari od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, niso se zdravili zaradi angine pectoris in imeli so koncentracijo trigliceridov $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj tri od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov kardiovaskularnega tveganja: moški spol, starost ≥ 55 let, kajenje, diabetes, anamnezo srčno-žilne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje trigliceridi:HDL > 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možgansko-žilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina dnevno (n = 5168) bodisi s placebom (n = 5137).

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

<i>Dogodek</i>	<i>Relativno zmanjšanje tveganja (%)</i>	<i>Število dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)</i>	<i>Absolutno zmanjšanje tveganja¹ (%)</i>	<i>Vrednost p</i>
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
Skupno število srčno-žilnih dogodkov in revaskularizacijskih postopkov	20 %	389 v primerjavi s 483	1,9 %	0,0008
Skupno število koronarnih dogodkov	29 %	178 v primerjavi z 247	1,4 %	0,0006

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta. CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.

Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, p = 0,17, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, p = 0,51). V analizi podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni statistično pomembno. Opazili so pomembno medsebojno delovanje tega zdravljenja in izhodiščne antihipertenzivne terapije. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen srca s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

Učinek atorvastatina na bolezen srca in ožilja s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ki je vključevalo bolnike z diabetesom tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčno-žilne bolezni ter s koncentracijo holesterola LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolnike so zdravili z atorvastatinom v odmerku 10 mg na dan (n = 1.428) ali s placebom (n = 1.410); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Število dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	Vrednost p
Pomembni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi CHD, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi s 64	1,9 %	0,0070
Možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	48 %	21 v primerjavi z 39	1,3 %	0,0163

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta. AMI = akutni miokardni infarkt; CABG= obvodna operacija koronarne arterije; CHD = koronarna srčna bolezen MI = miokardni infarkt; PTCA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Opazili so ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini zdravljenih bolnikov, p = 0,0592).

Ponovitev možganske kapi

V študiji SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) so preučili učinek atorvastatina v odmerku 80 mg na dan ali placebo na možgansko kap pri 4731 bolnikih, ki so v 6 mesecih pred tem doživeli kap ali prehodni ishemični napad (TIA), vendar nikoli niso imeli koronarne bolezni srca (CHD). Med bolniki je bilo 60 % moških, stari so bili od 21 do 92 let (v povprečju 63 let) in so imeli povprečno izhodiščno vrednost holesterola LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Med zdravljenjem z atorvastatinom je bila povprečna vrednost holesterola LDL 73 mg/dl (1,9 mmol/l), med zdravljenjem s placebom pa 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Spremljanje je trajalo povprečno 4,9 leta.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek – možgansko kap s smrtnim izidom ali brez njega – za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95-odstotni IZ, 0,72–1,00; p = 0,05 ali 0,84; 95-odstotni IZ, 0,71–0,99; p = 0,03 po prilagoditvi glede na izhodiščne dejavnike) v primerjavi s placebom. Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 9,1 % (216/2365) v skupini z atorvastatinom in 8,9 % (211/2366) v skupini s placebom.

V analizi *post-hoc* je atorvastatin v odmerku 80 mg zmanjšal pojavnost ishemične možganske kapi (218/2365, 9,2 % v primerjavi z 274/2366, 11,6 %, p = 0,01) in povečal pojavnost hemoragične možganske kapi (55/2365, 2,3 % v primerjavi s 33/2366, 1,4 %, p = 0,02) v primerjavi s placebom.

- Tveganje za hemoragično možgansko kap se je povečalo pri bolnikih, ki so doživeli hemoragično kap že pred začetkom študije (7/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo; razmerje tveganja 4,06; 95-odstotni IZ, 0,84–19,57), medtem ko je bilo tveganje za ishemično možgansko kap v obeh skupinah podobno (3/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo; razmerje tveganja 1,64; 95-odstotni IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap se je povečalo pri bolnikih, ki so pred začetkom študije imeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin v primerjavi s 4/701 za placebo; razmerje tveganja 4,99; 95-odstotni IZ, 1,71–14,61), medtem ko se je tveganje za ishemično možgansko kap pri teh bolnikih zmanjšalo (79/708 za atorvastatin v primerjavi s 102/701 za placebo; razmerje tveganja 0,76; 95-odstotni IZ, 0,57–1,02). Obstaja možnost, da se čisto tveganje za možgansko kap poveča pri bolnikih, ki imajo v anamnezi lakunarni infarkt in se zdravijo z 80 mg atorvastatina dnevno.

Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 15,6 % (7/45) za atorvastatin v primerjavi z 10,4 % (5/48) v podskupini bolnikov s hemoragično možgansko kapjo v anamnezi. Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 10,9 % (77/708) za atorvastatin v primerjavi z 9,1 % (64/701) za placebo v podskupini bolnikov z lakunarnim infarktom v anamnezi.

Pediatrična populacija

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih 6–17 let

V odprti študiji, ki je trajala 8 tednov, so ocenili farmakokinetiko, farmakodinamiko ter varnost in prenašanje atorvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, potrjeno z genetskimi preiskavami, in izhodiščnimi vrednostmi holesterola LDL ≥ 4 mmol/l. Sodelovalo je skupaj 39 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 17 let. Kohorta A je vključevala 15 otrok, starih od 6 do 12 let, s stopnjo 1 po Tannerju in kohorta B je vključevala 24 otrok, starih od 10 do 17 let, s stopnjo ≥ 2 po Tannerju.

Začetni odmerek atorvastatina je bil v kohorti A 5 mg dnevno v obliki žvečljivih tablet, v kohorti B pa 10 mg dnevno v obliki tablet. Pri bolnikih, ki do 4. tedna niso dosegli ciljne vrednosti holesterola LDL $< 3,35$ mmol/l, je bilo dovoljeno podvojiti odmerek atorvastatina pod pogojem, da so zdravilo dobro prenašali.

Do 2. tedna so se povprečne vrednosti holesterola LDL, celokupnega holesterola, holesterola VLDL in apolipoproteina B znižale pri vseh bolnikih. Pri bolnikih, ki so jim odmerke podvojili, so opazili dodatna znižanja vrednosti že po dveh tednih, ob prvi oceni po povečanju odmerkov. Povprečna znižanja lipidnih parametrov v odstotkih so bila podobna v obeh kohortah, neodvisno od tega, ali so bolniki še naprej jemali začetni odmerek ali dvojni odmerek. V 8. tednu je bila povprečna sprememba vrednosti holesterola LDL približno 40 % in celokupnega holesterola približno 30 % glede na izhodiščne vrednosti v celotnem razponu izpostavljenosti.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih 10–17 let

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki ji je sledilo odprto obdobje, so 187 dečkov in deklic, ki so že imele menstruacijo, starih 10–17 let (povprečna starost 14,1 leta), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali hudo hiperholesterolemijo naključno razvrstili v skupino, ki je 26 tednov dobivala atorvastatin ($n = 140$) ali placebo ($n = 47$), nato pa so vsi še 26 tednov dobivali atorvastatin. Odmerek atorvastatina (enkrat dnevno) je bil v prvih 4 tednih 10 mg, vendar so ga pri bolnikih, ki so imeli raven holesterola LDL $> 3,36$ mmol/l, povečali na 20 mg. Atorvastatin je v dvojno slepem obdobju, ki je trajalo 26 tednov, pomembno znižal ravni celokupnega holesterola, holesterola LDL, trigliceridov in apolipoproteina B v plazmi. V 26-tedenskem dvojno slepem obdobju je bila v skupini, ki je dobivala atorvastatin, povprečna dosežena vrednost holesterola LDL 3,38 mmol/l (razpon: 1,81–6,26 mmol/l) v primerjavi s 5,91 mmol/l (razpon: 3,93–9,96 mmol/l) v skupini, ki je dobivala placebo.

Dodatna študija pediatrične uporabe atorvastatina v primerjavi s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih 10–18 let, je pokazala, da je atorvastatin ($N = 25$) do 26. tedna povzročil pomembno znižanje ravni holesterola LDL ($p < 0,05$) v primerjavi s holestipolom ($N = 31$).

V študiji za sočutno uporabo pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo (vključno s homozigotno hiperholesterolemijo) je sodelovalo 46 pediatričnih bolnikov, ki so dobivali atorvastatin v odmerku, prilagojenem glede na odziv (nekateri bolniki so dobivali 80 mg atorvastatina dnevno). V tej študiji, ki je trajala 3 leta, se je raven holesterola LDL znižala za 36 %.

Dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z atorvastatinom v otroštvu, kar zadeva zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi, niso ugotovili.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti za predložitev rezultatov študij o uporabi atorvastatina pri otrocih, starih od 0 do manj kot 6 let, za zdravljenje heterozigotne hiperholesterolemije, in pri otrocih, starih od 0 do manj kot 18 let, za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kombinirane (mešane) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije in za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (informacije o pediatrični uporabi so v poglavju 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) doseže v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet atorvastatina je njegova biološka uporabnost v primerjavi z raztopino od 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka razpoložljivost atorvastatina je približno 12-odstotna, sistemska uporabnost zaviranja reduktaze HMG-CoA pa približno 30-odstotna. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsystemskega očistku v sluznici prebavil in/ali učinku prvega prehoda skozi jetra.

Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Vsaj 98 % atorvastatina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Citokrom P450 3A4 obsežno presnavlja atorvastatin v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske presnovke. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Zaviranje reduktaze HMG-CoA *in vitro*, ki ga opravljajo orto- in parahidroksilirani presnovki, je enako učinku atorvastatina. Približno 70 % zaviranja reduktaze HMG-CoA v krvnem obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetih in/ali zunaj jeter izloča predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina iz plazme je pri ljudeh približno 14 ur. Razpolovni čas zaviranja reduktaze HMG-CoA je zaradi prispevanja aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Druge posebne skupine bolnikov

- *Starostniki:* koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi s tistimi pri mlajših bolnikih.
- *Pediatrična populacija:* v odprti študiji, ki je trajala 8 tednov, so otroci (stari 6–17 let) s stopnjo 1 po Tannerju (N = 15) in s stopnjo ≥ 2 po Tannerju (N = 24) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodiščno vrednostjo holesterola LDL ≥ 4 mmol/l dobivali 5- (stopnja 1) ali 10-miligramske (stopnja ≥ 2) žvečljive ali pa 10- (stopnja 1) ali 20-miligramske (stopnja ≥ 2) filmsko obložene tablete atorvastatina enkrat dnevno. Telesna masa je bila edini pomembni kovariat v farmakokinetičnem modelu populacije, ki je dobivala atorvastatin. Navidezni peroralni očistek atorvastatina pri pediatričnih bolnikih je bil podoben tistemu pri odraslih, ko so ga preračunali glede na telesno maso. V celotnem razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksi atorvastatinu so opažali dosledna znižanja ravni holesterola LDL in celokupnega holesterola.
- *Spol:* koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (vrednost C_{max} je pri ženskah približno za 20 % večja, vrednost AUC pa za 10 % manjša). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

- *Okvara ledvic:* bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.
- *Okvara jeter:* pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno povišana (vrednost C_{\max} je približno 16-krat, vrednost AUC pa 11-krat večja).
- *Polimorfizem gena SLOC1B1:* prenašalec OATP1B1 sodeluje pri privzemu vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA v jetra, vključno z atorvastatinom. Pri bolnikih s polimorfizmom gena SLOC1B1 obstaja tveganje za povečanje izpostavljenosti atorvastatinu, ki je lahko vzrok povečanega tveganja za razvoj rabdmiolize (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (vrednost AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih obstaja tudi možnost, da je privzem atorvastatina v jetra genetsko slabši. Morebitne posledice za učinkovitost zdravljenja niso znane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 4 testih *in vitro* in enem preskusu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. Atorvastatin pri podganah ni deloval karcinogeno, vendar so se pri miših, ki so dobivale velike odmerke (pri katerih je bila vrednost AUC_{0-24h} za 6- do 11-krat večja od tiste pri ljudeh, ki se zdravijo z največjim priporočenim odmerkom), pojavili hepatocelularni adenomi (pri samcih) in hepatocelularni karcinomi (pri samicah).

Odkritja iz eksperimentalnih študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni imel teratogenih učinkov, vendar so pri podganah in kuncih ob uporabi odmerkov, ki so bili toksični za samico, opazili tudi toksične učinke na plod. Če so breje samice dobivale velike odmerke atorvastatina, je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah so našli dokaze, da zdravilo prehaja skozi placento. Pri podganah so koncentracije atorvastatina v plazmi podobne koncentracijam v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin in njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
natrijev karbonat
maltoza
premreženi natrijev karmeloizat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hidroksipropilmetilceluloza (E464)
hidroksipropilceluloza
trietilcitrat (E1505)
polisorb 80
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija in aluminija.

Zdravilo Bisatum je na voljo v pakiranjih po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 200 tablet.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilenskim pokrovčkom s predelom za sušilno sredstvo.

Zdravilo Bisatum je na voljo v pakiranjih po 50 ali 100 tablet in kot skupno pakiranje, ki vsebuje 100 tablet (2 plastenki po 50 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00287/001-076

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 11. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 02. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 11. 2017