

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: bele, okrogle, bikonveksne, 7 mm filmsko obložene tablete.

20 mg: bele, okrogle, bikonveksne, 9 mm filmsko obložene tablete.

40 mg: bele, ovalne, bikonveksne, 8,2 x 17 mm filmsko obložene tablete.

80 mg: bele, ovalne, bikonveksne, 10 x 19 mm filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Torvalipin je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje zvišanih vrednosti celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let in več, s primarno hiperholesterolemijo vključno z družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (ustrezajoč tipu IIa in IIb po Fredricksonovi razvrstitvi), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Zdravilo Torvalipin je indicirano tudi za zniževanje ravni celotnega holesterola in LDL holesterola pri odraslih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek k drugim načinom zdravljenja za zniževanje ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini zdravljenja niso na voljo.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov pri odraslih bolnikih za katere je bilo ocenjeno, da pri njih obstaja veliko tveganje za pojav prvega kardiovaskularnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k izboljšanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Torvalipin morate bolniku predpisati standardno dieto za znižanje vrednosti holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Torvalipin.

Odmerek morate določiti za vsakega bolnika posamezno, upoštevaje izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

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

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov je nadzor bolezni mogoče doseči z odmerkom 10 mg zdravila Torvalipin na dan. Terapevtski odziv je opazen v 2 tednih, največji terapevtski odziv pa je ponavadi dosežen v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Bolniki morajo zdravljenje začeti z 10 mg zdravila Torvalipin na dan. Odmerke morate določiti za vsakega bolnika posamezno in jih prilagajati vsake 4 tedne do 40 mg na dan. Potem lahko odmerek bodisi povečate do največ 80 mg dnevno bodisi uporabite 40 mg atorvastatina enkrat na dan v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na voljo je majhna količina podatkov (glejte poglavje 5.1).

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek k drugim načinom zdravljenja za zniževanje vrednosti lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini zdravljenja niso na voljo.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

V preskušanih primarne preventive je bil odmerek 10 mg na dan. Za doseganje koncentracije holesterola LDL v skladu s trenutnimi smernicami so lahko potrebni večji odmerki.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

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

Uporaba pri starejših

Pri bolnikih starejših od 70 let, sta učinkovitost in varnost zdravila pri uporabi priporočenih odmerkov podobni kot pri splošni populaciji.

Pediatrična populacija

Hiperholesterolemija:

Otroke in mladostnike smejo zdraviti samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno spremljati, saj se le tako lahko oceni napredek.

Za bolnike, stare 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan s prilagajanjem do 20 mg na dan. Pri prilagajanju je treba upoštevati posameznikov odziv in prenašanje zdravila pediatričnih bolnikov. Informacij o varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od 20 mg na dan, kar ustreza približno 0,5 mg/kg, je malo.

Z zdravljenjem otrok, starih od 6 do 10 let, je izkušen malo (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje bolnikov, mlajših od 10 let.

Druge farmacevtske oblike oz. jakosti so morda bolj primerne za to populacijo.

Način uporabe

Zdravilo Torvalipin je namenjeno peroralni uporabi. Vsak dnevni odmerek atorvastatina je treba vzeti naenkrat, ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Torvalipin je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trajnim zvišanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno normalno zgornjo mejo.
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo primerne kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Preiskave jetrnih funkcij so potrebne pred začetkom zdravljenja in redno za tem. Preiskave jetrnih funkcij je treba opraviti pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okvaro jeter. Bolnike, ki se jim vrednosti transaminaz zvišajo, je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če je zvišanje vrednosti transaminaz, ki presegajo trikratno zgornjo normalno mejo (ZNM), trajno, je odmerek priporočljivo zmanjšati ali zdravljenje z zdravilom Torvalipin prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Torvalipin morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki pijejo veliko alkoholnih pijač in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

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

V analizi *post hoc* podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (KSB), ki so nedavno imeli možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA - *transient ischemic attack*), je bila pogostnost hemoragične možganske kapi večja pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti z 80 mg atorvastatina kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Povečano tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih, ki so že pri vstopu v študijo imeli v anamnezi hemoragično možgansko kap ali lakunarni infarkt. Razmerje koristi in tveganja 80 mg atorvastatina je negotovo za bolnike z anamnezo hemoragične možganske kapi ali lakunarnega infarkta. Pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za pojav hemoragične možganske kapi (glejte poglavje 5.1).

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko tudi atorvastatin v redkih primerih vpliva na skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki se lahko razvijejo v rabdomiolizo, ki je lahko smrtno nevarna; značilne zanjo so znatno povišane vrednosti kreatin kinaze (CK - *creatine kinase* (> 10-kratna ZNM)), mioglobinemija in mioglobinurija, kar lahko povzroči odpoved ledvic.

Pred zdravljenjem

Atorvastatin morate bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za rabdomiolizo, predpisovati previdno. Pred začetkom zdravljenja s statini je treba določiti vrednosti kreatin kinaze (CK) v naslednjih primerih, pri:

- okvari ledvic,
- hipotiroidizmu,
- osebni ali družinski anamnezi prirojenih boleznih mišic,
- škodljivih učinkih statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- boleznih jeter in/ali čezmernem pitju alkoholnih pijač v anamnezi,
- starejših bolnikov (starih 70 let in več), pri katerih je potrebo po takšnem merjenju treba oceniti, glede na prisotnost drugih dejavnikov tveganja za rabdomiolizo,
- okoliščinah, v katerih se lahko poveča koncentracija v plazmi, npr. medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5) in pri posebnih populacijah, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V teh primerih je treba z zdravljenjem povezano tveganje natančno pretehtati glede na možne koristi. Priporočeno je klinično spremljanje. Zdravljenja ne smete začeti, če so vrednosti CK pomembno zvišane (> 5-kratna ZNM).

Meritve vrednosti kreatin kinaze

Vrednosti kreatin kinaze (CK) ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje vrednosti CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je izhodiščna raven kreatin kinaze (CK) pomembno zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba meritev čez 5 do 7 dni ponoviti za potrditev rezultatov.

Med zdravljenjem

- Bolniku morate naročiti, da takoj sporoči, če se mu pojavijo bolečine v mišicah, krči ali šibkost, zlasti če te simptome spremljata splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se ti simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba izmeriti vrednosti CK. Če se izkaže, da so vrednosti CK pomembno zvišane (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, tudi če vrednosti CK ne presegajo petkratne normalne zgornje meje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.
- Če simptomi minejo in se vrednosti CK normalizirajo, pride znova v poštev zdravljenje z atorvastatinom ali drugim statinom, vendar z minimalnim odmerkom in ob natančnem spremljanju.
- Če se ravni CK klinično pomembno zvišajo (> 10-kratna ZNM) ali če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum na rabdomiolizo, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če se atorvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina. Takšna zdravila so močni zaviralci CYP3A4 ali transportnih proteinov (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV proteaze vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.). Tveganje za miopatijo se lahko poveča tudi med sočasno uporabo gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, eritromicina, niacina in ezetimiba. Če je mogoče, je priporočljivo izbrati druge načine zdravljenja (brez medsebojnega delovanja), namesto teh zdravil.

Če je sočasna uporaba teh učinkovin in atorvastatina potrebna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Če bolnik prejema zdravila, ki povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti nižji največji odmerek atorvastatina. Prav tako je med sočasno uporabo močnih zaviralcev CYP3A4 priporočljivo razmisliti o manjšem začetnem odmerku atorvastatina, te bolnike pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atorvastatina in fusidne kisline ni priporočljiva, zato je treba med zdravljenjem s fusidno kislino razmisliti o začasnem prenehanju uporabe atorvastatina (glejte poglavje 4.5).

Imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija

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

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8), zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju. Značilnosti tega pojava lahko vključujejo dispneo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je potrebno zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zvišajo glukozo v krvi in lahko nekaterim bolnikom, ki imajo veliko tveganje za sladkorno bolezen v prihodnje, povzročijo tolikšno hiperglikemijo, da je potrebno ustrezno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar pa zmanjšanje žilne ogroženosti s statini odtehta to tveganje, ki zato ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statinom. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba klinično in biokemično kontrolirati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pediatrična populacija

Varnost za razvoj pri pediatrični populaciji ni ugotovljena (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P4503A4 (CYP3A4) in je substrat transportnih beljakovin, npr. jetrnega prevzemnega transporterja OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4 ali transportne beljakovine, lahko poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi in tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi med sočasno uporabo atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so derivati fibrične kisline in ezetimib (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Ugotovljeno je, da močni zaviralci CYP3A4 povzročijo izrazito povečanje koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1 in specifične informacije spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola in zaviralcev HIV proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itn.) se je treba izogniti, če je mogoče. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o uporabi manjših začetnih odmerkov in manjših največjih odmerkov atorvastatina, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati (glejte preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Med uporabo eritromicina v kombinaciji s statini so opazili večje tveganje za miopatijo. Študij medsebojnega delovanja za oceno učinkov amiodarona ali verapamila na atorvastatin niso izvedli. Znano je, da tako verapamil kot amiodaron zavirata delovanje CYP3A4; sočasna uporaba z atorvastatinom lahko poveča izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba med sočasno uporabo z zmernimi zaviralci CYP3A4 razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka atorvastatina, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. Po uvedbi zaviralca ali prilagoditvah njegovega odmerka je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. z efavirenzem, rifampicinom, šentjanževko) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zavrtje prevzemnega transporterja v hepatocite OATP1B1) je priporočljiva sočasna uporaba atorvastatina in rifampicina, saj je zakasnjena uporaba atorvastatina po uporabi rifampicina povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Vendar pa učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan; če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike natančno spremljati glede učinkovitosti.

Zaviralci transportnih beljakovin

Zaviralci transportnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Vpliv zavrtja jetrnih prevzemnih transporterjev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje učinkovitosti (glejte preglednico 1).

Gemfibrozil/derivati fibrične kisline

Uporaba fibratov samih je občasno povezana z mišičnimi dogodki, vključno z rhabdomiolizo. Sočasna uporaba derivatov fibrične kisline in atorvastatina lahko poveča tveganje za pojav teh dogodkov. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina, potreben za doseganje terapevtskega cilja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Uporaba ezetimiba samega je povezana z mišičnimi dogodki, vključno z rhabdomiolizo. Sočasna uporaba ezetimiba in atorvastatina lahko zato poveča tveganje za pojav teh dogodkov. Takšne bolnike je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi nižje (za približno 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Fusidna kislina

Študij medsebojnega delovanja z atorvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Tako kot velja za druge statine, so bili v obdobju po prihodu zdravila na trg tudi med sočasno uporabo atorvastatina in fusidne kisline opisani mišični dogodki, vključno z rhabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Bolnike je treba natančno spremljati, primerno pa je lahko začasno prenehanje zdravljenja z atorvastatinom.

Vpliv atorvastatina na sočasno uporabljena zdravilaDigoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečala. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povzročila povečanje koncentracije noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji bolnikov, ki so prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina v odmerku 80 mg na dan in varfarina povzročila majhno skrajšanje (za približno 1,7 sekunde) protrombinskega časa v prvih 4 dneh odmerjanja; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom. Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnih medsebojnih delovanj z antikoagulantmi, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, izmeriti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja z atorvastatinom, nato pa ga med začetnim obdobjem zdravljenja spremljati dovolj pogosto, da je mogoče izključiti pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko je protrombinski čas potrjeno stabilen, je mogoče protrombinski čas spremljati v presledkih, običajno priporočenih za bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate. V primeru spremembe odmerka atorvastatina ali prekinitve zdravljenja z njim je treba ponoviti enak postopek. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.

Preglednica 1: Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in shema odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
Tipranavir 500 mg 2nd/ ritonavir 200 mg 2nd, 8 dni (14. do 21. dan)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	↑ 9,4-kratna	V primerih, kjer je sočasna uporaba atorvastatina nujna, odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Te bolnike je priporočljivo klinično spremljati.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg 1nd 28 dni	↑ 8,7-kratna	
Lopinavir 400 mg 2nd/ ritonavir 100 mg 2nd, 14 dni	20 mg 1nd 4 dni	↑ 5,9-kratna	V primerih, kjer je sočasna uporaba atorvastatina nujna, je priporočljivo uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Med uporabo odmerkov atorvastatina, večjih od 20 mg, je takšne bolnike priporočljivo klinično spremljati.

Klaritromicin 500 mg 2nd, 9 dni	80 mg 1nd 8 dni	↑ 4,4-kratna	
Sakvinavir 400 mg 2nd/ ritonavir 300 mg 2nd od 5. do 7. dne, povečano na 400 mg 2nd na 8. dan), 5. do 18. dan, 30 minut po uporabi atorvastatina	40 mg 1nd 4 dni	↑ 3,9-kratna	V primerih, kjer je sočasna uporaba atorvastatina nujna, je priporočljivo uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Med uporabo odmerkov atorvastatina, večjih od 40 mg, je takšne bolnike priporočljivo klinično spremljati.
Darunavir 300 mg 2nd/ ritonavir 100 mg 2nd, 9 dni	10 mg 1nd 4 dni	↑ 3,3-kratna	
Itrakonazol 200 mg 1nd, 4 dni	40 mg e.o.	↑ 3,3-kratna	
Fosamprenavir 700 mg 2nd/ ritonavir 100 mg 2nd, 14 dni	10 mg 1nd 4 dni	↑ 2,5-kratna	
Fosamprenavir 1400 mg 2nd, 14 dni	10 mg 1nd 4 dni	↑ 2,3-kratna	
Nelfinavir 1250 mg 2nd, 14 dni	10 mg 1nd 28 dni	↑ 1,7-kratna [^]	Specifičnega priporočila ni.
Grenivkin sok, 240 ml 1nd*	40 mg, e.o.	↑ 37 %	Sočasno pitje velikih količin grenivkinega soka med jemanjem atorvastatina ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg 1nd, 28 dni	40 mg, e.o.	↑ 51 %	Po uvedbi ali prilagoditvi odmerka diltiazema je takšne bolnike priporočljivo klinično spremljati.
Eritromicin 500 mg 4nd, 7 dni	10 mg, e.o.	↑ 33 % [^]	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši največji odmerek in klinično spremljanje.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, e.o.	↑ 18 %	Specifičnega priporočila ni.
Cimetidin 300 mg 4nd, 2 tedna	10 mg 1nd 4 tedne	↓ manj kot 1 % [^]	Specifičnega priporočila ni.
Antacidna suspenzija magnezijevega in aluminijevega hidroksida, 30 ml 4nd, 2 tedna	10 mg 1nd 4 tedne	↓ 35 % [^]	Specifičnega priporočila ni.
Efavirenz 600 mg 1nd, 14 dni	10 mg 3 dni	↓ 41 %	Specifičnega priporočila ni.
Rifampicin 600 mg 1nd, 7 dni (uporabljen sočasno)	40 mg e.o.	↑ 30 %	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je atorvastatin in rifampicin priporočljivo dati hkrati in s kliničnim spremljanjem.
Rifampicin 600 mg 1nd, 5 dni (odmerka uporabljena ločeno)	40 mg e.o.	↓ 80 %	

Gemfibrozil 600 mg 2nd, 7 dni	40 mg e.o.	↑ 35 %	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši začetni odmerki in klinično spremljanje.
Fenofibrat 160 mg 1nd, 7 dni	40 mg e.o.	↑ 3 %	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši začetni odmerki in klinično spremljanje.

& Podatki, navedeni kot x-kratna sprememba, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in atorvastatinom samim (tj. 1-kratno = brez spremembe). Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na atorvastatin sam (tj. 0 % = brez spremembe).

Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkega soka je povzročilo tudi zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi-presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l na dan 5 dni) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih (atorvastatina in presnovkov).

^ Celotno atorvastatinu enakovredno delovanje.

Povečanje je označeno z "↑", zmanjšanje z "↓"

1nd = 1-krat na dan, e.o. = enkratni odmerek, 2nd = 2-krat na dan, 4nd = 4-krat na dan

Preglednica 2: Vpliv atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in shema odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg 1nd 10 dni	Digoksin 0,25 mg 1nd, 20 dni	↑ 15 %	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg 1nd 22 dni	Peroralni kontraceptiv 1nd, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Specifičnega priporočila ni.
80 mg 1nd 15 dni	* Fenazon, 600 mg e.o.	↑ 3 %	Specifičnega priporočila ni.

& Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na atorvastatin sam (tj. 0 % = brez spremembe).

* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Povečanje je označeno z "↑", zmanjšanje z "↓"

1nd = 1-krat na dan, e.o. = enkratni odmerek

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravilo-zdravilo so bile opravljene samo pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan. Za pediatrično populacijo je treba upoštevati zgoraj omenjena medsebojna delovanja pri odraslih ter opozorila v poglavju 4.4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati ustrezno kontracepcijo (glej poglavje 4.3).

Nosečnost

Med nosečnostjo je uporaba zdravila Torvalipin kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Varnost uporabe pri nosečnicah ni ugotovljena. Nadzorovana klinična preskušanja z atorvastatinom pri nosečnicah niso bila izvedena. Opisani so redki primeri prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje matere z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je predhodnik v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato praviloma velja, da naj prekinitev zdravljenja za zniževanje vrednosti lipidov med nosečnostjo ne bi vplivala pomembno na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zaradi navedenih razlogov, zdravila Torvalipin ne smejo jemati ženske, ki so noseče, želijo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Torvalipin je potrebno prekiniti med obdobjem nosečnosti ali dokler ni ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah so koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobne kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ženske, ki jemljejo zdravilo Torvalipin, ne smejo dojiti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Torvalipin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi baze podatkov s placebom primerjanega kliničnega preskušanja atorvastatina pri 16066 bolnikih (8755 z atorvastatinom, 7311 s placebom), zdravljenih povprečno 53 tednov, je atorvastatin zaradi neželenih učinkov nehala jemati 5,2 % bolnikov v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov atorvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj po prihodu zdravila na trg.

Ocenjene pogostnosti učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (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: anafilaksija

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosti: hiperglikemija

Občasni: hipoglikemija, zvišanje 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: izguba sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil:

Pogosti: zaprtost, flatulenca, dispepsija, navzea, driska

Občasni: bruhanje, bolečine 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, srbenje, alopecija

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, spazmi mišic, oteklota sklepov, bolečine v hrbtu

Občasni: bolečine v vratu, utrujenost mišic

Redki: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, ki se včasih zaplete s pretrganjem

Ni znano: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.)

Motnje reprodukcije in dojk:

Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: splošno slabo počutje, astenija, bolečine v prsnem košu, periferni edemi, utrujenost, pireksija

Preiskave:

Pogosti: nenormalen test delovanja jeter, zvišane vrednosti kreatin kinaze v krvi

Občasni: pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročali o zvišanju vrednosti serumskih transaminaz. Te spremembe so bile po navadi blage, prehodne in zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (> 3-kratna zgornja normalna meja) vrednosti serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

Zvišanje vrednosti serumske kreatin kinaze (CK), ki je presegalo 3-kratno zgornjo normalno mejo, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, kar je podobno kot v kliničnih preskušanjih z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Ravni, ki so bile več kot 10-kratnik normalnega zgornjega območja, so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Učinki skupine zdravil

Ob uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija
- depresija
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Pediatrična populacija

Klinična baza podatkov o varnosti vključuje podatke o varnosti za 249 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin. Od tega je bilo 7 bolnikov mlajših od 6 let, 14 bolnikov je bilo starih od 6 do 9 let in 228 bolnikov od 10 do 17 let.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu

Preiskave

Pogosti: zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze, zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi

Na podlagi razpoložljivih podatkov se predvideva, da bo pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri otrocih enaka kot pri odraslih. Trenutno je malo izkušenj glede dolgoročne varnosti v pediatrični populaciji.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Torvalipin ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, če je potrebno. Opraviti je treba teste jetrne funkcije in spremljati raven CK v serumu. Atorvastatin se v

veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato 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: C10AA05

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, tudi holesterola. Trigliceridi in holesterol se v jetrih vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in se sprostijo v plazmo, po kateri pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL in se razgradijo v prvi vrsti prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zmanjša koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavre reduktazo HMG CoA in posledično biosintezo holesterola v jetrih, poveča pa tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic, kar poveča privzem in razgradnjo LDL.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL. Močno in dolgotrajno poveča tudi dejavnost receptorjev LDL ter ugodno vpliva na kakovost delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito znižuje holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo; ta populacija bolnikov se ponavadi ni odzvala na zdravila za zniževanje vrednosti lipidov.

V študiji odzivanja na velikost odmerkov se je pokazalo, da atorvastatin zmanjša koncentracijo celotnega holesterola (za 30 – 46 %), holesterola LDL (za 41 – 61 %), apolipoproteina B (za 34 – 50 %) in trigliceridov (za 14 – 33 %), medtem ko v različni meri zviša vrednosti holesterola HDL in apolipoproteina A1. Ti izsledki veljajo za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od inzulina.

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za kardiovaskularne dogodke in kardiovaskularno umrljivost.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Multicentrična 8-tedenska odprta študija sočutne uporabe s fakultativno, različno dolgo podaljšano fazo, je zajela 335 bolnikov, od katerih je bilo za 89 ugotovljeno, da imajo homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Povprečno znižanje vrednosti holesterola LDL pri teh 89 bolnikih je bilo približno 20-odstotno. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo med angiografijo z intravaskularnim ultrazvokom ocenili vpliv intenzivnega znižanja vrednosti lipidov pri uporabi 80 mg atorvastatina in vpliv standardnega znižanja vrednosti lipidov pri uporabi 40 mg pravastatina na koronarno ateroskleroza. V tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem nadzorovanem kliničnem preskušanju so z intravaskularnim ultrazvokom preiskali 502 bolnika na začetku preskušanja in po 18 mesecih. V skupini z atorvastatinom (n = 253) ateroskleroza ni napredovala.

V primerjavi z izhodiščem je bil mediani odstotek spremembe celotnega ateromskega volumna (ki je bil primarno merilo študije) v skupini z atorvastatinom -0,4 % (p = 0,98) in v skupini s pravastatinom

(n = 249) +2,7 % (p = 0,001). Učinki atorvastatina so bili v primerjavi s pravastatinom statistično značilni (p = 0,02). V tej študiji niso raziskovali vpliva intenzivnega znižanja vrednosti lipidov na kardiovaskularne opazovane dogodke (npr. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini z atorvastatinom se je holesterol LDL z izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znižal na povprečno vrednost 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30). V skupini s pravastatinom se je holesterol LDL z izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) znižal na povprečno vrednost 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je značilno zmanjšal tudi povprečno koncentracijo celotnega holesterola za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), trigliceridov za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) in apolipoproteina B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Povprečno koncentracijo holesterola HDL je atorvastatin povečal za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = neznačilno). V skupini z atorvastatinom se je C-reaktivni protein (CRP) znižal za povprečno 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Rezultati v tej študiji so bili dobljeni z odmerki atorvastatina jakosti 80 mg in jih tako ni mogoče ekstrapolirati na manjše odmerke.

Skupini sta bila primerljivi, kar zadeva profile varnosti in tolerance obeh zdravil.

V tej študiji niso raziskovali vpliva intenzivnega znižanja vrednosti lipidov na glavne kardiovaskularne opazovane dogodke. Zato je klinični pomen rezultatov teh preiskav slikanja za primarno in sekundarno preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov neznan.

Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so atorvastatin v odmerku 80 mg ocenjevali pri 3086 bolnikih (atorvastatin n = 1538, placebo n = 1548) z akutnim koronarnim sindromom (MI brez zobca Q ali nestabilna angina pectoris). Zdravljenje so uvedli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg na dan je podaljšalo čas do pojava kombiniranega primarnega opazovanega dogodka, opredeljenega kot smrt zaradi katerega koli vzroka, MI brez smrtnega izida, zastoj srca z reanimacijo ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, ki je zahtevala hospitalizacijo; to kaže na 16 % zmanjšanje tveganja (p = 0,048). To je bila predvsem posledica 26 % zmanjšanja rehospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda (p = 0,018). Drugi sekundarni opazovani dogodki sami niso dosegli statistične značilnosti (v celoti: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Vpliv atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so imeli hipertenzijo, stari so bili od 40 do 79 let, brez predhodnega miokardnega infarkta ali zdravljenja angine pectoris in s koncentracijo celotnega holesterola ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od vnaprej opredeljenih kardiovaskularnih dejavnikov tveganja: moški spol, starost ≥ 55 let, kajenje, sladkorno bolezen, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celotni holesterol:holesterol HDL > 6, periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden cerebrovaskularen dogodek, specifične nenormalnosti EKG, proteinurijo/albuminurijo. Vsi, v študijo vključeni bolniki, niso imeli velikega tveganja za prvi kardiovaskularni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnim zdravljenjem (program na podlagi amlodipina ali na podlagi atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5168) ali placebom (n = 5137).

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

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	Vrednost p
KSB s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
Skupno število kardiovaskularnih dogodkov in revaskularizacij	20 %	389 v primerjavi s 483	1,9 %	0,0008
Vsi koronarni dogodki	29 %	178 v primerjavi z 247	1,4 %	0,0006

¹Na podlagi razlike okvirnih deležev dogodkov v mediani obdobja spremljanja 3,3-leta.

KSB = koronarna srčna bolezen, MI = miokardni infarkt.

Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost se nista značilno zmanjšali (185 dogodkov v prim. z 212, $p = 0,17$, ter 74 dogodkov v prim. z 82, $p = 0,51$). V analizah podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) je bil ugoden učinek atorvastatina opazen pri moških, pri ženskah pa ga niso mogli ugotoviti, verjetno zaradi majhnega deleža dogodkov v podskupini žensk. Celotna in kardiovaskularna umrljivost sta bili med bolnicami številsko večji (38 v prim. s 30 in 17 v prim. z 12), vendar to ni bilo statistično značilno. Opazili so značilne interakcije z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno zdravljenje. Primarni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) se je z atorvastatinom značilno zmanjšal pri bolnikih, zdravljenih z amlodipinom (razmerje ogroženosti 0,47 (0,32–0,69), $p = 0,00008$), ne pa pri tistih, ki so bili zdravljeni z atenololom (razmerje ogroženosti 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

Vpliv atorvastatina na kardiovaskularno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenjevali tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom primerjanem preskušanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne kardiovaskularne bolezni ter s holesterolom LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridi $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzijo, kajenje v času preskušanja, retinopatijo, mikroalbuminurijo ali makroalbuminurijo.

Bolniki so med spremljanjem, ki je v mediani trajalo 3,9 leta, prejeli ali 10 mg atorvastatina na dan ($n = 1428$) ali placebo ($n = 1410$).

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

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	Vrednost p
Glavni kardiovaskularni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi KSB, nestabilna angina pectoris, CABG, PTKA, 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 okvirnih deležev dogodkov v mediani obdobja spremljanja 3,9-let AMI = akutni miokardni infarkt, CABG (*coronary artery bypass graft*) = obvodna operacija koronarne arterije, KSB = koronarna srčna bolezen, MI = miokardni infarkt, PTKA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ugotovili niso nobenih razlik v učinku zdravljenja glede na spol, starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Ugoden trend je bil opazen glede umrljivosti (82 smrti v skupini s placebom v primerjavi z 61 smrti v skupini z atorvastatinom, $p = 0,0592$).

Ponovitev možganske kapi

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so ovrednotili vpliv 80 mg atorvastatina na dan ali placebo na možgansko kap pri 4731 bolnikih, ki so imeli v zadnjih 6 mesecih možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških, starih od 21 do 92 let (povprečna starost: 63 let), ki so imeli povprečno koncentracijo holesterola LDL na začetku zdravljenja 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečna koncentracija holesterola LDL je bila 73 mg/dl (1,9 mmol/l) med zdravljenjem z atorvastatinom in 129 mg/dl (3,3 mmol/l) med zdravljenjem s placebom. Mediana spremljanja je bila 4,9 leta.

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

V analizi *post hoc* je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom 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 %, $p = 0,02$).

- Tveganje za hemoragično kap je bilo večje pri bolnikih z anamnezo hemoragične možganske kapi na začetku študije (7/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo, razmerje ogroženosti 4,06, 95 % IZ: 0,84–19,57). Tveganje ishemične možganske kapi je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo, razmerje ogroženosti 1,64, 95 % IZ: 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli na začetku študije anamnezo lakunarnega infarkta (20/708 za atorvastatin v primerjavi s 4/701 za placebo, razmerje ogroženosti 4,99, 95 % IZ: 1,71–14,61), a tveganje za ishemično možgansko kap se je zmanjšalo tudi pri teh bolnikih (79/708 za atorvastatin v primerjavi s 102/701 za placebo, razmerje ogroženosti 0,76, 95 % IZ: 0,57–1,02). Mogoče je, da je celotno tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki prejemajo 80 mg atorvastatina na dan.

Delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil pri podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo v skupini z atorvastatinom 15,6% (7/45) in v skupini s placebom 10,4% (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bil delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov v skupini z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in v skupini s placebom 9,1 % (64/701).

Pediatrična populacija

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let

Pri otrocih in mladostnikih z genetsko potrjeno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodišnim holesterolom LDL 4 mmol/l ali več je bila opravljena 8-tedenska odprta študija za oceno farmakokinetike, farmakodinamike ter varnosti in prenašanja atorvastatina. Vključenih je bilo skupno 39 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 17 let. Skupina A je vključevala 15 otrok, starih od 6 do 12 let in s stopnjo 1 po Tannerju. Skupina B je vključevala 24 otrok, starih od 10 do 17 let in s stopnjo 2 ali več po Tannerju.

Začetni odmerek atorvastatina je bil v skupini A 5 mg na dan v obliki žvečljive tablete in v skupini B 10 mg na dan v obliki tablete. Odmerek atorvastatina je bilo dovoljeno podvojiti, če preiskovanec 4. teden ni dosegel ciljne ravni holesterola LDL manj kot 3,35 mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne ravni holesterola LDL, celotnega holesterola, holesterola VLDL in apolipoproteina B so se pri vseh preiskovancih zmanjšale do 2. tedna. Pri preiskovancih, ki so jim odmerek podvojili, so dodatno zmanjšanje ugotovili že po dveh tednih, ob prvem ocenjevanju, po povečanju odmerka. Povprečno odstotno zmanjšanje lipidnih parametrov je bilo v obeh skupinah podobno, ne glede na to, ali so preiskovanci ohranili začetni odmerek ali so jim začetni odmerek podvojili. V celotnem razponu izpostavljenosti je bila v povprečju po 8 tednih odstotna sprememba od izhodiščnih vrednosti holesterola LDL 40 % in celotnega holesterola 30 %.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, ki ji je sledila odprta faza, so 187 fantov in deklet (po nastopu menstruacije), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (FH - *familial hypercholesterolaemia*) ali hudo hiperholesterolemijo za 26 tednov randomizirali na atorvastatin (n = 140) ali placebo (n = 47), potem pa so vsi 26 tednov dobivali še atorvastatin. Odmerek atorvastatina (enkrat na dan) je bil prve 4 tedne 10 mg, potem pa so ga povečali na 20 mg, če je bila vrednost holesterola LDL večja od 3,36 mmol/l. Atorvastatin je med 26-tedensko dvojno slepo fazo pomembno zmanjšal plazemsko koncentracijo celotnega holesterola, holesterola LDL, trigliceridov in apolipoproteina B. Med 26-tedensko dvojno slepo fazo je bila povprečna dosežena raven holesterola LDL v skupini z atorvastatinom 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 s placebom.

Dodatna pediatrična študija atorvastatina v primerjavi s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih od 10 do 18 let, je pokazala, da je atorvastatin (n = 25) po 26 tednih povzročil pomembno znižanje ravni holesterola LDL (p < 0,05) v primerjavi s holestipolom (n = 31).

Študija sočutne uporabe pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo (vključno s homozigotno hiperholesterolemijo) je zajela 46 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin v odmerku, prilagojenemu glede na odziv (nekateri preiskovanci so dobili 80 mg atorvastatina na dan). Študija je trajala 3 leta: raven holesterola LDL se je znižala za 36 %.

Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja z atorvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni ugotovljena.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z atorvastatinom pri otrocih starih od 0 do manj kot 6 let za zdravljenje heterozigotne hiperholesterolemije ter pri otrocih starih od 0 do manj kot 18 let za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kombinirane (mešane) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije in preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnostiAbsorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 1 do 2 urah. Obseg absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. V primerjavi s peroralno raztopino atorvastatina je biološka uporabnost atorvastatina po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet od 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka uporabnost je okrog 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG CoA reduktazo pa okrog 30 %. Majhna sistemska uporabnost je posledica predsistemskega očistka v sluznici prebavil in/ali med presnovo prvega prehoda v jetrih.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 l. Atorvastatin je ≥ 98 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnovi v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA v obtoku gre pripisati aktivnim presnovkom.

Eliminacija

Po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter se atorvastatin izloči predvsem v žolč. A kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni eliminacijski razpolovni čas atorvastatina v plazmi je pri človeku približno 14 ur. Zaradi prispevka aktivnih presnovkov je razpolovni čas zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

Starejši: Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so pri zdravih starejših osebah višje kot pri mlajših odraslih, medtem ko so učinki na lipide primerljivi s tistimi opaženimi pri mlajših bolnikih.

Pediatrični bolniki: V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju ($n = 15$) in stopnjo 2 ali več ($n = 24$) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo in izhodiščno vrednostjo holesterola LDL 4 mmol/l ali več enkrat na dan dobivali 5 ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih tablet oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v obliki filmsko obloženih tablet. V modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina je bila edina pomembna sopspremljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina je bil pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksi atorvastatinu so ugotovili dosledno znižanje holesterola LDL in celotnega holesterola.

Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (največja koncentracija v plazmi je pri ženskah okrog 20 % večja, AUC pa okrog 10 % manjša). Ta razlika ni klinično pomembna in razlika v učinkih na lipide med moškimi in ženskami ni značilna.

Insuficienca ledvic: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Insuficienca jeter: Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zaradi alkohola (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi bistveno večja (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

Polimorfizem SLOC1B1: Prevzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, v jetrih vključuje transporter OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLOC1B1 obstaja tveganje večje izpostavljenosti atorvastatinu, ki lahko poveča tveganje za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo (AUC) atorvastatinu kot pri posameznikih brez te genotipske variante (c.521TT). Pri teh bolnikih je možen tudi genetsko okvarjen prevzem atorvastatina v jetrih. Možne posledice tega za učinkovitost niso znane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V skupini 4 *in vitro* testov in 1 *in vivo* preskusa atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. Atorvastatin se pri podganah ni izkazal za kancerogenega, vendar so pri miših ob velikih odmerkih (ki so povzročili od 6- do 11-kratno AUC_{0-24h} , doseženo pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka) ugotovili adenome jetrnih celic pri samcih in karcinome jetrnih celic pri samicah. Izsledki eksperimentalnih študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodkov ali plodov. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni bil teratogen, a med uporabo odmerkov, toksičnih za samice-matere, so pri podganah in kuncih ugotovili fetotoksičnost. Če so breje podgane dobivale velike odmerke atorvastatina, je bil razvoj mladičev upočasnjjen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Pri podganah je koncentracija atorvastatina v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
 manitol (E 421)
 mikrokristalna celuloza
 kalcijev karbonat
 povidon (tip K-30)
 premreženi natrijev karmelozat
 natrijev lavrilsulfat
 koloidni brezvodni silicijev dioksid
 magnezijev stearat

Filmska obloga:
 hipromeloza
 titanov dioksid (E 171)
 makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot:
 2 leti

Vsebnik:
 18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij/aluminij): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 za vse jakosti.

Vsebniki (HDPE) z zaskočno zaporko (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 za vse jakosti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegur 76–78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/08/01549/001-080

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.03.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 10.01.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.01.2016