

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atorgamma 10 mg filmsko obložene tablete
Atorgamma 20 mg filmsko obložene tablete
Atorgamma 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje: 10 mg, 20 mg ali 40 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.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atorgamma uporabljamo kot dopolnilo dietni prehrani za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B ali trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (npr. tip IIa in IIb po Fredericksonu), kadar posebna dieta in drugi, nefarmakološki ukrepi ne prinesejo zadovoljivega uspeha.

Pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, v kombiniranem zdravljenju npr. z drugimi zdravili za znižanje holesterola LDL ali če drugi ukrepi za znižanje celotnega holesterola in holesterola LDL ne prinesejo zadovoljivih uspehov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atorgamma morate bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Atorgamma. Odmerke morate določiti za vsakega bolnika posebej, 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. Dnevni odmerek je treba vzeti naenkrat; bolnik ga lahko vzame kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Cilj zdravljenja pri bolnikih s potrjeno koronarno boleznijo in drugih bolnikih z večjim tveganjem za ishemijo je znižanje holesterola LDL na <3 mmol/l (ali <115 mg/dl) in celotnega holesterola na <5 mmol/l (ali <190 mg/dl).

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Za večino bolnikov je ustrezen odmerek 10 mg zdravila Atorgamma na dan. Odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa je ponavadi dosežen v 4 tednih. Med dolgotrajnim zdravljenjem se odziv ohrani.

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

Začetni odmerek je 10 mg zdravila Atorgamma na dan. Odmerek morate določiti za vsakega bolnika posebej in ga v 4-tedenskih presledkih prilagajati do 40 mg na dan. Potem lahko odmerek bodisi povečate do največ 80 mg na dan bodisi uporabite 40 mg atorvastatina enkrat na dan v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V klinični študiji pri 64 bolnikih, od katerih jih je 46 imelo homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, so atorvastatin uporabljali v odmerkih do 80 mg. Pri teh 46 bolnikih se je holesterol LDL v povprečju znižal za 21%.

Bolniki s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo so dobivali atorvastatin v odmerkih od 10 do 80 mg na dan, poleg tega pa še drugo terapijo za znižanje lipidov v krvi (npr. druga zdravila za znižanje holesterola LDL), če drugo zdravljenje ni prineslo zadostnih rezultatov.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Bolezni ledvic ne vplivajo niti na koncentracijo atorvastatina v plazmi niti na njegove učinke na lipide v krvi, zato odmerka ni treba prilagoditi.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 70 let, sta učinkovitost in varnost uporabe priporočenih odmerkov podobni kot pri drugih odraslih.

Otroci in mladostniki

Uporabo pri otrocih mora nadzirati specialist.

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri otrocih so skromne in omejene na majhno skupno bolnikov (starih od 4 do 17 let) s hudo nenormalno hiperlipidemijo kot je homozigotna familiarna hiperholesterolemija. Priporočeni začetni odmerek za to skupino je 10 mg atorvastatina na dan. Glede na odziv in prenašanje se odmerek lahko poveča do 80 mg na dan. Informacije o varnosti v povezavi z razvojem za to skupino niso ovrednotene.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Atorgamma je kontraindicirano pri:

- bolnikih z anamnezo preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim kroničnim zvišanjem serumskih transaminaz, če to zvišanje presega trikratno povprečno zgornjo mejo;
- bolnikih z miopatijo;
- nosečnicah in doječih ženskah;
- ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije;

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Preiskave delovanja jeter so potrebne pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem.

Preiskave delovanja jeter je treba opraviti, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki lahko pomenijo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje vrednosti transaminaz presega trikratno povprečno zgornjo mejo, je odmerek priporočljivo zmanjšati ali zdravljenje z zdravilom Atorgamma prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Atorgamma morate previdno uporabljati pri bolnikih, ki zaužijejo veliko alkohola in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko tudi atorvastatin zelo redko vpliva na skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki se lahko razvijejo v rabdomiolizo, ki je potencialno smrtno nevarna. Zanjso so značilni zvišanje vrednosti CPK (ki preseže desetkratno zgornjo mejo), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči ledvično insuficienco.

Pred začetkom zdravljenja:

Atorvastatin morate previdno uporabljati pri bolnikih s predispozicijo za rabdomiolizo. Pred začetkom zdravljenja s statini je treba vrednosti kreatin-fosfokinaze ((CPK - creatine phosphokinase) izmeriti pri:

- okvari ledvic,
- hipotiroidizmu,
- dedni miopatiji v anamnezi,
- anamnezi miopatije, povezane z uporabo statinov ali fibratov v preteklosti,
- okvari jeter in/ali čezmernem uživanju alkohola,
- starejših bolnikih (starih 70 let in več). Potrebo po takšnem merjenju je treba oceniti glede na prisotnost zgoraj navedenih dejavnikov.

V teh primerih je treba z zdravljenjem povezano tveganje natančno pretehtati glede na možne koristi in možno tveganje. Priporočljiv je natančen klinični nadzor. Zdravljenja ne smete začeti, če je vrednost CPK pomembno zvišana (presega petkratno zgornjo mejo).

Meritve kreatin-fosfokinaze (CPK)

CPK ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CPK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje težavno. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (presega petkratno zgornjo mejo), je treba meritev čez 5 do 7 dni ponoviti za potrditev.

Med zdravljenjem:

- Bolniku morate pojasniti, kako pomembno je, da takoj sporoči, če se mu pojavijo mialgija, krči ali utrujenost, zlasti če jim sledita splošno slabo počutje in povišana telesna temperatura.
- Če se ti simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba izmeriti vrednosti CPK; če je vrednost CPK pomembno zvišana (presega petkratno zgornjo mejo), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi ali povzročajo težave v vsakodnevem življenju, pride v poštev prekinitev zdravljenja, tudi če vrednost CPK ne presega petkratne zgornje meje.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pride znova v poštev zdravljenje z atorvastatinom ali drugim statinom, vendar z minimalnim odmerkom in ob natančnem nadziranju.
- Če se CPK pomembno zviša (čez desetkratno zgornjo mejo), če se pojavi rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo povečuje uporaba atorvastatina z zdravili, kakršna so ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati in zaviralci proteaz HIV (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje za miopatijo se med uporabo zaviralcev reduktaze HMG CoA poveča pri sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov, vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina; v zelo redkih primerih je povzročila rabdomiolizo in ledvično insuficienco zaradi mioglobinurije. Natančno je treba upoštevati možne koristi in tveganje, povezano s sočasnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4: Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi med sočasno uporabo atorvastatina in katerega od zaviralcev citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporina, makrolidnih antibiotikov, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodona, azolskih antimikotikov, vključno z itrakonazolom, in zaviralcev proteaz HIV). Posebna previdnost je potrebna med sočasno uporabo atorvastatina in teh zdravil, ker se lahko koncentracija atorvastatina v plazmi zviša (glejte tudi poglavje 4.4).

Eritromicin, klaritromicin: Posledica sočasne uporabe atorvastatina 10 mg enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) ali klaritromicina (500 mg dvakrat na dan), znanih zaviralcev citokroma P450 3A4, je bilo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal C_{max} atorvastatina za 56 % in njegovo AUC za 80 %.

Zaviralci P-glikoproteina: Atorvastatin in njegovi presnovki so substrati glikoproteina P. Zaviralci glikoproteina P (npr. ciklosporin) lahko povečajo biološko uporabnost atorvastatina.

Itrakonazol: Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 200 mg itrakonazola na dan je povzročila trikratno povečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaz: Sočasna uporaba atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci CYP3A4, je zvišala koncentracijo atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok: Vsebuje enega ali več zaviralcev CYP3A4 in lahko v plazmi zviša koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Po zaužitju 240 ml grenivkega soka se je AUC atorvastatina povečala za 37 %, AUC aktivnega ortohidroksi-presnovka pa se je zmanjšala za 20,4 %. Vendar pa je velika količina zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) povzročila 2,5-kratno povečanje AUC atorvastatina ter 1,3-kratno povečanje AUC aktivnih zaviralcev reduktaze HMG CoA (atorvastatina in aktivnih presnovkov). Zato med zdravljenjem z atorvastatinom ni priporočljivo piti veliko grenivkega soka.

Induktorji citokroma P450 3A4: Učinki induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. rifampicina ali fenitoina) na atorvastatin niso znani. Morebitne interakcije z drugimi substrati tega izoencima niso znane, vendar jih je treba upoštevati pri zdravljenju z ozkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III, vključno z amiodaronom.

Sočasna uporaba drugih zdravil:

Gemfibrozil/fibrati: Med sočasno uporabo fibratov se lahko poveča tveganje za miopatijo, izzvano z atorvastatinom. Študije *in vitro* kažejo, da gemfibrozil zavre glukuronizacijo atorvastatina in torej lahko zviša koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina ni vplivala na plazemsko koncentracijo digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja. Vendar se je koncentracija digoksina med sočasno uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina zvišala za 20 %. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki dobivajo digoksin, morate natančno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi: Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povečala koncentracijo noretisterona in etinilestradiola. To povečanje morate upoštevati pri izbiri odmerka peroralnih kontraceptivov.

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

Antacidi: Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnimi tekočimi pripravki antacidov, ki so vsebovali magnezijev in aluminijev hidroksid, je znižala koncentracijo atorvastatina v plazmi za približno 35 %, vendar na znižanje holesterola LDL ni vplivala.

Varfarin: Sočasna uporaba atorvastatina in varfarina je v prvih dneh uporabe nekoliko skrajšala protrombinski čas, vendar se je ta v 15 dneh normaliziral. Kljub temu morate bolnike, ki dobivajo varfarin, po uvedbi atorvastatina v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon: Sočasna uporaba atorvastatina in fenazona, ki je trajala nekaj časa, je imela le majhen opazen učinek na očistek fenazona ali sploh nobenega.

Cimetidin: V eni študiji medsebojnega delovanja med cimetidinom in atorvastatinom niso ugotovili interakcij.

Amlodipin: Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina ni vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Druga zdravila: Med sočasno uporabo atorvastatina in antihipertenzivov ali antidiabetikov v kliničnih študijah niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo in dojenjem je uporaba zdravila Atorgamma kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Varnost uporabe atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.

Študije na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih, večjih od 20 mg/kg/dan, je bilo dozorevanje mladičev upočasnjeno, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi in mleku podobna. Ni znano, ali se atorvastatin pri človeku izloča v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Atorgamma nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki jih je mogoče pričakovati, so simptomi, povezani s prebavili, med drugim zaprtje, flatulenca, dispepsija in bolečine v trebuhu, ki med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi minejo. V kliničnih preskušanjih je zaradi neželenih učinkov, povezanih z atorvastatinom, zdravljenje prekinilo manj kot 2 % bolnikov.

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na rezultatih kliničnih študij in pomarketinških poročilih.

Ocenjene pogostnosti učinkov so: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Občasni: trombocitopenija.

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, parestezije, hipestezija.

Občasni: periferna nevropatija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasni: tinitus.

Bolezni prebavil:

Pogosti: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.

Občasni: anoreksija, bruhanje.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, srbenje.

Občasni: urtikarija.

Zelo redki: angioedem, bulozni izpuščaji (vključno z multififormnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mialgija, artralgijska.

Občasni: miopatija.

Redki: miozitis, rabdomioliza.

Bolezni endokrinega sistema:

Občasni: alopecija, hiper- ali hipoglikemija, pankreatitis.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi.

Občasni: splošno slabo počutje, povečanje telesne mase.

Bolezni imunskega sistema:

Pogosti: preobčutljivost.

Zelo redki: anafilaksija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis, holestatski ikterus.

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: impotenca.

Psihiatrične motnje:

Pogosti: nespečnost.

Občasni: amnezija.

Preiskave:

Tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, je opisano zvišanje serumskih transaminaz, tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA. Spremembe so bile najpogosteje blage in prehodne in zdravljenja ni bilo treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje transaminaz v serumu (tj. takšno, ki je preseglo trikratno povprečno zgornjo mejo) so zabeležili pri 0,8 % bolnikov, ki so dobivali atorvastatin. Zvišanje je bilo odvisno od odmerka in je pri vseh bolnikih minilo.

Zvišanje serumske kreatinfosfokinaze (CPK), ki je preseglo trikratno povprečno zgornjo mejo, so v kliničnih študijah zabeležili pri 2,5 % bolnikov, ki so dobivali atorvastatin. To je podobno kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA. Vrednosti, ki so presegle desetkratno povprečno zgornjo vrednost, so zabeležili pri 0,4 % bolnikov, ki so dobivali atorvastatin (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje z zdravilom Atorgamma ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, če je potrebno.

Nadzirati je treba delovanje jeter in vrednosti CPK 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: zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C 10 AA 05

Atorvastatin je selektivni kompetitivni zaviralec reduktaze HMG CoA. Ta encim 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 - very low density lipoproteins) in se sprostijo v kri, po kateri pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL - low density lipoproteins) nastanejo iz VLDL in se razgradijo predvsem preko receptorja z veliko afiniteto za receptor LDL.

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola in lipoproteinov v krvi tako, da zavre reduktazo HMG CoA in sintezo holesterola v jetrih. Poveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic v jetrih, kar poveča privzem in razgradnjo LDL.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL. Močno in dolgotrajno tudi poveča aktivnost receptorjev LDL ter ugodno vpliva na kakovost delcev LDL v obtoku. Atorvastatin pomembno zniža holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo; ta skupina bolnikov se ponavadi ni odzvala na terapijo za zniževanje lipidov v krvi.

Z odmerkom povezane študije so pokazale, da atorvastatin zniža koncentracijo celotnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), v različni meri pa zviša holesterol HDL in apolipoprotein A1. Ti izsledki veljajo za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, nefamiliarno hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno bolniki z diabetesom melitusom, ki ne potrebujejo inzulina..

Potrjeno je, da znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B zmanjša tveganje za srčni infarkt in s tem povezane smrti. Raziskave o vplivu atorvastatina na boleznin in delež smrti potekajo.

V profilaktični spremljevalni študiji "Zgodnji ponovni ishemični dogodki pri akutnih koronarnih sindromih" (MIRACL - Early Recurrent Ischaemic Events in Acute Coronary Syndromes) so ocenili uporabo 80 mg atorvastatina pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1538, placebo n = 1548) z akutno koronarno boleznijo, vključno z angino pektoris. Zdravljenje se je začelo od 24 do 96 ur po prihodu bolnika v bolnišnico. Tveganje za ponoven sprejem zaradi angine pektoris z jasnimi znaki ishemije srca se je značilno zmanjšalo za 26 % (p = 0,018).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. V primerjavi z biološko uporabnostjo raztopin atorvastatina je biološka uporabnost atorvastatina po zaužitju filmsko obloženih tablet od 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka uporabnost je okrog 12 %, sistemska uporabnost aktivnega zaviralca reduktaze HMG CoA 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 litrov. Atorvastatin je ≥ 98 -odstotno vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova:

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnovi v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Nadaljnja presnova teh produktov poteka 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 na račun aktivnih presnovkov.

Izločanje:

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah višja kot pri mlajših, toda učinki na lipide v krvi so v obeh starostnih skupinah podobni.

Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni na voljo.

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 v krvi med moškimi in ženskami ni značilna.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin ni bil kancerogen za podgane. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/dan), glede na vrednosti AUC(0–24) pa od 8- do 16-krat večji, kar je bilo ugotovljeno s celotnim zaviralnim delovanjem. Med dveletno študijo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Učinki na miši so bili na podlagi AUC(0–24) od 6- do 11-krat večji. V štirih študijah *in vitro* in enem preizkusu *in vivo* atorvastatin ni povzročil mutagenih učinkov niti malformacij reproduktivnih organov. V študijah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg na dan ni vplival na plodnost samcev in v odmerkih do 225 mg/kg na dan ni vplival na plodnost samic; prav tako ni povzročil malformacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza
kalcijev karbonat (E 170)
povidon (tip K-30)
premreženi natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat

koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 6 cP (E 464)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

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

10mg: 5363-I-947/10
20 mg: 5363-I-948/10
40 mg: 5363-I-949/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.05.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.10.2009