

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atilen 10 mg filmsko obložene tablete
Atilen 20 mg filmsko obložene tablete
Atilen 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 velike filmsko obložene tablete.

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atilen se uporablja kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B ali trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, heterozotno družinsko hiperholesterolemijo ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Uporablja se v kombiniranem zdravljenju z na primer drugimi zdravili za zniževanje holesterola LDL ali kadar drugi ukrepi za zmanjšanje celotnega holesterola in holesterola LDL pri bolnikih s heterozotno družinsko hiperholesterolemijo nimajo zadovoljivega učinka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atilen je potrebno bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Atilen. Odmerjanje je potrebno določiti individualno glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv. Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerjanje je potrebno prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan. Dnevni odmerek je potrebno zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih s potrjeno koronarno srčno boleznijo in drugih bolnikih, ki jih ogroža ishemija, sta cilj zdravljenja holesterol LDL < 3 mmol/l (ali < 115 mg/dl) in celotni holesterol < 5 mmol/l (ali < 190 mg/dl).

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Za večino bolnikov je primerno odmerjanje v višini 10 mg zdravila Atilen na dan. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se ponavadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Začetni odmerek zdravila Atilen je 10 mg na dan. Odmerke je potrebno določiti individualno in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Potem se lahko bodisi poveča odmerek do največ 80 mg na dan bodisi atorvastatin v odmerku 40 mg uporabi v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V klinični študiji, ki je vključevala 64 bolnikov, od teh je bilo pri 46 bolnikih prisotna homozigotna družinska hiperholesterolemija, so bolniki prejeli odmerek atorvastatina v višini do 80 mg. Pri omenjenih 46 bolnikih se je holesterol LDL povprečno znižal za 21%.

Kadar druge oblike zdravljenja niso prinesle ustreznih rezultatov so bolniki s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo poleg zdravil za terapevtsko zniževanja lipidov (npr. druga zdravila za zniževanje holesterola LDL),prejemali odmerke atorvastatina v višini od 10 do 80 mg na dan .

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 potrebno prilagajati.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 70 let, sta učinkovitost in varnost uporabe zdravila v priporočenih odmerkih podobna kot pri drugih odraslih bolnikih.

Otroci in mladostniki

Zdravljenje otrok mora nadzorovati specialist.

Izkušnje z uporabo zdravila pri otrocih so omejene in se nanašajo na majhno število bolnikov (starih od 4 do 17 let) s hudimi nenormalnimi hiperlipidemijami kot je homozigotna družinska hiperholesterolemija.

Priporočeni začetni odmerek pri tej populaciji je 10 mg atorvastatina na dan. Odmerek se lahko glede na odziv in prenašanje poveča do 80 mg na dan. Podatkov o varnosti v povezavi z razvojem za to starostno skupino niso ovrednotili.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Atilen je kontraindicirana:

- pri bolnikih, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu.
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno povprečno zgornjo mejo.
- pri bolnikih z miopatijo.
- med nosečnostjo in v obdobju dojenja.
- pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti laboratorijske preiskave jetrne funkcije in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je potrebno opraviti, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi transaminaz je potrebno nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). V primeru če vrednosti transaminaz presegajo 3-kratno zgornjo normalno mejo, je odmerek zdravila Atilen priporočljivo zmanjšati ali ga ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Atilen je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo bolezni jeter v anamnezi.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA, lahko tudi atorvastatin v zelo redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napredujejo v rabdomiolizo. Le-ta je lahko smrtno nevarna, značilni zanjo pa so zvišane vrednosti CPK (presežejo 10-kratno zgornjo mejo), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzročijo ledvično insuficienco.

Pred uvedbo zdravljenja

Atorvastatin je potrebno previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK - creatine phosphokinase) je potrebno pred začetkom zdravljenja s statini določiti v primeru:

- okvarjenega delovanja ledvic,
- hipotiroidizma,
- dedne miopatije v anamnezi,
- miopatije v anamnezi v povezavi z uporabo statinov ali fibratov v preteklosti,
- bolezni jeter in/ali čezmernega uživanja alkohola,
- pri starejših bolnikih (starih 70 let ali več) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost dejavnikov, ki so navedeni zgoraj;

V takšnih okoliščinah je potrebno skrbno pretehtati z zdravljenjem povezana tveganja glede možnih koristi in morebitnih tveganj. Priporočljiv je natančen klinični nadzor. Če je vrednost CPK zelo velika (presega 5-kratno zgornjo mejo), se zdravljenja ne sme uvesti.

Meritve kreatin fosfokinaze (CPK)

Kreatin fosfokinaze (CPK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CPK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je vrednost CPK zelo visoka (presega 5-kratno zgornjo mejo), je potrebno CPK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je potrebno pojasniti, kako je pomembno, da zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je potrebno določiti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (presega 5-kratno zgornjo mejo), je potrebno zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja, pa čeprav vrednost CPK ne presega 5-kratne zgornje meje.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, je potrebno pretehtati možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (presega 10-kratno zgornjo mejo), če se pojavi rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je potrebno zdravljenje z atorvastatinom prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z zdravili kot so ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati in zaviralci HIV-proteaze (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Intersticijska pljučna bolezen

Pri nekaterih statinih so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in

splošno slabo počutje (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in vročina). Ob sumu, da se je pri bolniku pojavila intersticijska pljučna bolezen, je potrebno zdravljenje s statini prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravljenju z zaviralci reduktaze HMG-CoA je ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina v zelo redkih primerih prišlo do rabdomiolize in motenega delovanja ledvic zaradi mioglobinurije. Zato je potrebno natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4: Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi, če zdravilo Atilen uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki vključno z itrakonazolom in zaviralci HIV proteaze). Med sočasno uporabo lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poraste, zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Eritromicin, klaritromicin: Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) oz. klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) - oba sta znana zaviralca citokroma P450 3A4 - je spremljalo povečanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal C_{max} atorvastatina za 56 % in njegovo AUC za 80 %.

Zaviralci glikoproteina P: 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 3-kratno povečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaz: Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok: Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240 ml grenivkega soka je AUC atorvastatina povečalo za 37 %, AUC aktivnega ortohidroksi presnovka pa zmanjšalo za 20,4 %. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) AUC atorvastatina povečale za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev reduktaze HMG-CoA (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato ni priporočljivo, da bolnik med zdravljenjem z atorvastatinom pije veliko grenivkega soka.

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

Sočasna uporaba drugih zdravil:

Gemfibrozil/ fibrati: Sočasna uporaba fibratov lahko poveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije. Rezultati študij *in vitro* kažejo, da gemfibrozil zavira glukuronidacijo atorvastatina, in tako verjetno povzroči zvišano koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin: Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila. Med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina na dan pa se je koncentracija digoksina povečala za približno 20 %. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je potrebno skrbno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi: Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi. Pri določitvi odmerka peroralnih kontraceptivov je potrebno povečanje upoštevati.

Holestipol: Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so se koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov znižale (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.

Antacidi: Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnim antacidom v tekoči obliki, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je zmanjšala plazemsko 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 povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa, ki se je normaliziral v 15 dneh. Kljub temu je potrebno bolnike, ki dobivajo varfarin, po uvedbi atorvastatina v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon: Sočasna uporaba atorvastatina in fenazona, ki je trajala dlje časa, je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Cimetidin: Ena študija interakcij cimetidina in atorvastatina ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja.

Amlodipin: Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina ni spremenila farmakokinetike atorvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja

Druga zdravila: V kliničnih študijah, v katerih so atorvastatin uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Atilen je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem. 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 in ploda. Če so breje samice podgan dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan, je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin pri ljudeh izloča v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Atorvastatin nima znanih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje pričakovani neželeni učinki so predvsem simptomi, povezani s prebavili, med drugim zaprtje, napenjanje, dispepsija in bolečine v trebuhu, ki se med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi izboljšajo. V kliničnih preskušanjih so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali atorvastatinu, zdravljenje prekinili pri manj kot 2% bolnikov.

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na podlagi podatkov iz kliničnih študij in pomarketinških poročil.

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene kot sledi: 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, parestezija, 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: kožni izpuščaj, pruritus.

Občasni: urtikarija

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mialgija, artralgijska

Občasni: mioopatija

Redki: miozitis, rabdomioliza

Bolezni endokrinega sistema:

Občasni: alopecija, hiperglikemija ali hipoglikemija, pankreatitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

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

Občasni: 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:

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročajo o zvišanju serumskih transaminaz. Te spremembe so ponavadi blage in prehodne ter zdravljenja zaradi njih ni potrebno prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (ki je preseгло 3-kratna povprečno zgornjo mejo) serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8% bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

V kliničnih študijah so opazili zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK) (več kot 3-kratna zgornja normalna meja), in sicer pri 2,5% bolnikov, ki so jemali atorvastatin, kar je podobno kot pri drugih zaviralcih reduktaze

HMG-CoA. Zvišanje nad 10-kratno zgornjo normalno mejo se je pojavilo pri 0,4% bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami,
- izguba spomina,
- motnje spolnosti,
- depresija in
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Atilen ni. V primeru prevelikega odmerjanja, je potrebno bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, če je potrebno. Potrebno je spremljati delovanje jeter in nadzorovati raven CPK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, 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 A A 05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni 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 - very low density lipoproteins) in jih sprostijo v kri, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL - low density lipoproteins) nastanejo iz VLDL in se razgradijo predvsem preko receptorja z veliko afiniteto za LDL.

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v krvi in lipoproteinov tako, da zavre reduktazo HMG-CoA in zavre sintezo holesterola v jetrih. Atorvastatin poveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic v jetrih, s čimer pospeši vstopanje LDL v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število LDL delcev v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih LDL delcev v obtoku. Atorvastatin pomembno zniža holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo; ta skupina bolnikov se ponavadi ni odzvala na zdravljenje za znižanje lipidov v krvi.

Z odmerkom povezane študije so pokazale, da je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celotnega holesterola (za 30-46 %), holesterola LDL (za 41-61 %), apolipoproteina B (za 34-50 %) in trigliceridov (za 14-33 %) obenem pa različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A1. To velja tako za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kot za tiste z nedružinsko hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki z diabetesom melitusom, ki ne potrebujejo insulina.

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno kap in s tem povezano umrljivost. Raziskave o vplivu atorvastatina na bolezni in stopnjo umrljivosti še potekajo.

V spremljajoči profilaktični študiji Zgodnji ponovni ishemični dogodki pri akutnih koronarnih sindromih (MIRACL - Early Recurrent Ischaemic Events in Acute Coronary Syndromes) so ovrednotili uporabo atorvastatina 80 mg, ki ga je prejelo 3.086 bolnikov (atorvastatin n = 1538, placebo = 1548) z akutno srčno boleznijo, vključno z angino. Zdravljenje je bilo uvedeno 24-26 ur po prihodu bolnika v bolnišnico.

Tveganje za ponovno hospitalizacijo zaradi angine z jasnimi znaki koronarne ishemije se je zmanjšalo za kar 26 % ($p = 0,018$).

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%. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12%, sistemska uporabnost aktivnega zaviralca reduktaze HMG-CoA pa približno 30 %. Majhna sistemska uporabnost je posledica predsistemskega očistka v sluznici prebavil in/ali presnove prvega prehoda v jetrih.

Porazdelitev: Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova: Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja 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: Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Zaradi prispevka aktivnih presnovkov znaša razpolovni čas zavrtja reduktaze HMG-CoA približno 20 do 30 ur.

Posebne skupine bolnikov

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

Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni na voljo.

Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna (C_{max} je pri ženskah približno 20% večja, AUC pa 10% manjša) kot pri moških. Te razlike niso klinično pomembne; učinek zdravila na lipide pa se med moškimi in ženskami značilno ne razlikuje.

Okvarjeno delovanje ledvic: Bolezni ledvic ne vplivajo niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti AUC(0-24) ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8 do 16-krat večji. 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. Glede na AUC(0-24) so bili učinki na miši od 6- do 11-krat večji. V 4 študijah *in vitro* in 1 preskusu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenih učinkov niti malformacij reproduktivnih organov. V študijah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni povzročal malformacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza
kalcijev karbonat (E 170)
povidon (tip K-30)
premrežen natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni 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-Al-PVC/Al): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 za vse jakosti.

Plastenke (HPDE) z natičnim pokrovčkom (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 za vse jakosti.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Medis ehf
Reykjavíkurvegi 78, 220 Hafnarfjörður
Íslandija

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

Atilen 10 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-43/10

Atilen 20 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-44/10

Atilen 40 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-45/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.5.2010