

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

Atorvastatin Lek 30 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Lek 60 mg filmsko obložene tablete

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kalcijev atorvastatinat v količini, ki ustreza 30 mg atorvastatina.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kalcijev atorvastatinat v količini, ki ustreza 60 mg atorvastatina .

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Atorvastatin Lek 30 mg filmsko obložene tablete  
Svetlo rumene, lisaste, zglajene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "HLA 30" in merijo v premeru 10,05 mm

Atorvastatin Lek 60 mg filmsko obložene tablete  
Svetlo rumene, lisaste, zglajene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "HLA 60" in merijo v dolžino 17,3 mm

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

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

Zdravilo Atorvastatin Lek je indicirano tudi za znižanje ravni skupnega holesterola in LDL holesterola pri odraslih s homozigotno obliko družinske hiperholesterolemije kot dodatek drugim terapevtskim načinom zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini zdravljenja niso na voljo.

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov, pri odraslih, za katere so ocenili, da je pri njih prisotno veliko tveganje za pojav prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1) kot dodatek pri obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Atorvastatin Lek je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, s katero mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Atorvastatin Lek.

Odmerjanje je treba določiti za vsakega bolnika posebej, glede na izhodiščne koncentracije LDL holesterola, cilj zdravljenja in odziv bolnika.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Prilagoditve odmerjanja je treba opraviti v časovnih presledkih 4 tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan.

### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov je nadzor nad boleznijo mogoče doseči z 10 mg zdravila Atorvastatin Lek enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen v 2 tednih, največji terapevtski odziv pa je običajno dosežen v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

### Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje pri bolnikih je treba začeti z 10 mg zdravila Atorvastatin Lek na dan. Odmerke je treba določiti za vsakega bolnika posebej in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Po tem je mogoče bodisi povečati odmerek do največ 80 mg na dan, bodisi uporabiti adsorbent žolčnih kislin v kombinaciji s 40 mg atorvastatina enkrat na dan.

### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

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

Odmerjanje atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek drugim terapevtskim načinom zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL), ali v primeru, da takšni načini niso na voljo.

### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V preizkušanjih pri primarnem preprečevanju je bil uporabljen odmerek 10 mg/dan. Za doseganje ravni LDL holesterola, kakršne priporočajo trenutne smernice, bi lahko bili potrebni večji odmerki.

### Bolniki z ledvično okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

### Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Atorvastatin Lek je treba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Atorvastatin Lek je kontraindicirano pri bolnikih z aktivnim obolenjem jeter (glejte poglavje 4.3).

### Uporaba zdravila pri starejših bolnikih

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

### Pediatrična populacija

### *Hiperholesterolemija:*

Zdravljenje pri otrocih lahko uvede in vodi samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije, bolnike pa je treba redno nadzirati za ocenitev napredka.

Za bolnike, stare 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan, ki se ga lahko poveča do 20 mg na dan. Titracijo odmerka je treba izvesti glede na odziv posameznega pediatričnega bolnika in prenašanje odmerka. Podatki o varnosti pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z odmerki, višjimi od 20 mg, kar ustreza približno 0,5 mg/kg, so omejeni.

Izkušnje z uporabo zdravila pri otrocih, starih od 6-10 let so omejene (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje otrok, mlajših od 10 let.

Za to populacijo bolnikov so morda primernejše druge farmacevtske oblike/jakosti.

### Način uporabe

Zdravilo Atorvastatin Lek je namenjeno za peroralno uporabo. Vsak dnevni odmerek atorvastatina se daje naenkrat in se lahko zaužije ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Atorvastatin Lek je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenimi trdovratnimi zvišanji ravni serumskih transaminaz, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN)
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustreznih ukrepov za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, po tem pa v rednih časovnih presledkih. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo kakršnikoli znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter, je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Bolnike, pri katerih pride do pojava povečanih ravni transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). V primeru, da povečanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, traja daljši čas, je treba zmanjšati odmerek ali z zdravljenjem z zdravilom Atorvastatin Lek prenehati (glejte poglavje 4.8).

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

#### Preprečevanje možganske kapi z izrazitim zmanjševanjem ravni holesterola (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Pri *post-hoc* analizi podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA), se je pokazalo, da je bila v primerjavi s placebom višja pojavnost hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom ob vstopu v študijo.

Razmerje med tveganji in koristmi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo, pred začetkom zdravljenja pa je treba skrbno pretehtati morebitno 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 prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napredujejo v rabdomiolizo, ki je lahko smrtno nevarna, značilne zanjo pa so znatno povečane ravni CK (> 10-kratna ZMN), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzročijo odpoved ledvic.

### Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno predpisovati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za pojav rabdomiolize. Raven kreatin kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini izmeriti v naslednjih primerih:

- zmanjšano delovanje ledvic
- hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza prirojenih mišičnih motenj
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali uživanje znatnih količin alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo
- v primerih, ko pride do zvišanja plazemskih ravni, na primer zaradi medsebojnega delovanja zdravil (glejte poglavje 4.5), in pri posebnih skupinah bolnikov, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2)

V teh primerih je potrebno pretehtati razmerje med možnimi koristmi in tveganji, prav tako je priporočljivo klinično spremljanje.

Če so ravni CK na začetku pomembno povečane (> 5-kratna ZMN), se zdravljenja ne sme začeti.

### Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti kakršnihkoli drugih verjetnih vzrokov za zvišanje ravni CK, kajti v takšnem primeru je razlaga dobljene vrednosti težavna. Če so ravni CK na začetku pomembno povečane (> 5-kratna ZMN), je treba za potrditev rezultatov ravni ponovno izmeriti v 5 do 7 dneh.

### Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj 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 treba pri bolnikih izmeriti ravni CK. Če se ugotovi, da so te ravni pomembno povečane (> 5-kratna ZMN), je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če so mišični simptomi zelo izraziti in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja tudi v primeru, če so ravni CK  $\leq$  5-kratna ZMN.
- Če simptomi minejo in se ravni CK normalizirajo, lahko pride v poštev možnost ponovnega začetka zdravljenja z atorvastatinom ali zdravljenje s kakšnim drugim statinom v najmanjšem odmerku in ob skrbnem nadzoru.

- Če pride do klinično pomembnega povečanja ravni CK (> 10-kratna ZMN), ali če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum zanjo, je treba z uporabo atorvastatina prenehati.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Nevarnost pojava rabdomiolize je povečana, če se atorvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povišajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršna so močni zaviralci CYP3A4 ali transportne beljakovine (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci HIV proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.). Tveganje za pojav miopatije se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, boceprevira, eritromicina, niacina, ezetimiba, telaprevirja ali kombinacije tipranavir/ritonavir. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o uporabi drugih zdravil, pri katerih ni medsebojnega delovanja.

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

V primerih, v katerih je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko povišajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. O manjšem začetnem odmerku atorvastatina je treba razmisliti v primeru uporabe močnih zaviralcev CYP3A4. Take bolnike je treba skrbno klinično spremljati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atorvastatina in fusidne kisline ni priporočena, zato je treba med zdravljenjem s fusidno kislino razmisliti o začasni prekinitvi jemanja atorvastatina (glejte poglavje 4.5).

#### Pediatrična populacija

Z razvojem povezana varnost pri pediatrični populaciji ni ugotovljena (glejte poglavje 4.8).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov, še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, so poročali o posameznih primerih intersticijskega obolenja pljuč (glejte poglavje 4.8). Znaki, ki se ob tem pojavljajo, lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izgubljanje telesne mase in povišana telesna temperatura). V primeru, da obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje s statini prenehati.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot razred zdravil zvišujejo koncentracijo glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni ustvarijo takšno raven hiperglikemije, ki običajno zahteva formalno obliko zdravljenja sladkorne bolezni. Ker pa statini zmanjšajo tveganje za vaskularne dogodke, to odtehta tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato slednje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike z dejavniki tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Učinki sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za prenašalne beljakovine, kot je jetrni privzemni prenašalec OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4, ali transporterjev beljakovin, lahko povzroči zvečanje koncentracij atorvastatina v plazmi in poveča tveganje za pojav miopatije. Tveganje je lahko povečano tudi pri sočasni uporabi atorvastatina z drugimi zdravili, ki imajo sposobnost inducirati miopatijo, na primer derivatov fibrične kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci CYP3A4

Ugotovljeno je bilo da močni zaviralci CYP3A4 občutno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične podrobnosti spodaj). Če je mogoče, se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci HIV proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.) izogibati. Kadar se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o nižjih začetnih in najvišjih odmerkih atorvastatina. Priporočljivo je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte Preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (kot so eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko zvišajo plazemske koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1). Povečano tveganje za miopatijo so opazili pri uporabi eritromicina v kombinaciji s statini. Študije medsebojnega delovanja za vrednotenje učinkov amiodarona ali verapamila na atorvastatin niso bile izvedene. Tako za amiodaron kot verapamil je znano, da zavirata dejavnost CYP3A4 in njuna sočasna uporaba z atorvastatinom ima lahko za posledico povečano izpostavljenost atorvastatinu. Zaradi tega je ob sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 potrebno razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina in ustrezno klinično spremljati bolnika. Bolnika je treba ustrezno klinično spremljati ob uvedbi zdravljenja ali ob prilagajanju odmerka zaviralca.

### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenza, rifampina, šentjanževke) lahko v različnem obsegu znižuje koncentracije atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma interakcije rifampina (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje transporterja OATP1B1, ki sodeluje pri privzemu v hepatocite) je sočasno dajanje atorvastatina z rifampinom priporočeno, saj je bilo dajanje atorvastatina po dajanju rifampina povezano s pomembnim zmanjšanjem koncentracij atorvastatina v plazmi. Učinek rifampina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan in če je sočasna uporaba neizogibna, je treba bolnike skrbno spremljati glede učinkovitosti.

### Zaviralci transportnih beljakovin

Zaviralci transportnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja transporterjev za privzem v jetra na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočeno znižati odmerek in bolnika klinično spremljati, da zagotovimo učinkovitost (glejte Preglednico 1).

### Gemfibrozil / derivati fibrične kisline

Uporaba fibratov samih je občasno povezana z mišicami povezanimi dogodki, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov je lahko povečano ob sočasni uporabi derivatov fibrične kisline in atorvastatina. Če se sočasnemu dajanju ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najnižji možni odmerek atorvastatina, s katerim še dosežemo terapevtski učinek, bolnika pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

### Ezetimib

Uporaba ezetimiba samega je povezana z mišicami povezanimi dogodki, vključno z rabdomiolizo. Zato se lahko pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina poveča tveganje za pojav teh dogodkov. Priporočeno je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.

### Holestipol

Kadar je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (za približno 25 odstotkov). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, kadar sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena sočasno, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno samostojno.

### Fusidna kislina

Študije medsebojnega delovanja atorvastatina in fusidne kisline niso bile izvedene. Kot pri drugih statinih so v obdobju po prihodu zdravila na trg pri sočasni uporabi atorvastatina in fusidne kisline poročali o z mišicami povezanih dogodkih, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem te interakcije ni znan. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi začasno prenehati zdravljenje z atorvastatinom.

### Kolhicin

Študije medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso bile izvedene. Poročali so o posameznih primerih miopatije pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina. Potrebna je previdnost pri sočasnem predpisovanju atorvastatina s kolhicinom.

### Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

#### Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja nekoliko povečale. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povišala koncentracije noretindrona in etilnilestradiola v plazmi.

#### Varfarin

V klinični študiji bolnikov, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina v odmerku 80 mg na dan v prvih 4 dneh uporabe povzročila manjše skrajšanje protrombinskega časa za približno 1,7 sekund. Ta čas se je v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom normaliziral. Čeprav so poročali o zelo redkih primerih klinično pomembnih antikoagulantnih interakcij, je treba pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, pred začetkom zdravljenja z atorvastatinom izmeriti protrombinski čas in ga nato v začetni fazi zdravljenja dovolj pogosto kontrolirati, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih

sprememb protrombinskega časa. Ko ugotovimo, da se protrombinski čas ne spreminja, ga lahko preverjamo v časovnih presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki dobivajo kumarinske antikoagulate. Če odmerek atorvastatina spremenimo ali zdravljenje z njim ukinemo, je treba enak postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvijo ali spremembami protrombinskega časa.

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil 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 in previdnostne ukrepe v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Učinek sočasne uporabe zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinična priporočila <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4-kratno ↑	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, naj odmerek atorvastatina ne preseže 10 mg na dan. Priporočeno je ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
Telaprevir 750 mg na 8 ur, 10 dni	20 mg, SD	7,9 kratno ↑	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalen odmerek	10 mg OD 28 dni	8,7-kratno ↑	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD 4 dni	5,9-kratno ↑	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, je priporočljivo uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, je priporočeno ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD 8 dni	4,4-kratno ↑	
Sakvinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID od dneva 5-7, povečan na 400 mg BID na dan 8), dnevi 4-18, 30 min po dajanju odmerka atorvastatina	40 mg OD 4 dni	3,9-kratno ↑	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, je priporočljivo uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD 4 dni	3,3-kratno ↑	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3-kratno ↑	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD 4 dni	2,5-kratno ↑	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD 4 dni	2,3-kratno ↑	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD 28 dni	1,7-kratno ↑ <sup>^</sup>	Ni posebnih priporočil.



Sok grenivke, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Sočasno uživanje večjih količin soka grenivke in atorvastatina ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po začetku zdravljenja ali po prilagajanju odmerkov diltiazema je priporočljivo takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33%^	Priporočljivo je zmanjšati najvišji odmerek in takšne bolnike ustrezno spremljati.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, SD	↑ 18%	Ni posebnih priporočil.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg OD 2 tedna	↓ < 1 %^	Ni posebnih priporočil .
Antacidna suspenzija magnezijevega in aluminijevega hidroksida, 30 ml QID, 2 tedna	10 mg OD 4 tedne	↓ 35%^	Ni posebnih priporočil.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg 3 dni	↓ 41%	Ni posebnih priporočil.
Rifampin 600 mg OD, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg SD	↑ 30%	Če je sočasna uporaba neizogibna, je priporočljiva hkratna sočasna uporaba atorvastatina z rifampinom, s kliničnim spremljanjem bolnika.
Rifampin 600 mg OD, 5 dni (ločeni odmerki ))	40 mg SD	↓ 80%	Priporočljivo je zmanjšati začetni odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40mg SD	↑ 35%	
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40mg SD	↑ 3%	Priporočljivo je zmanjšati začetni odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-kratno	Priporočljivo je zmanjšati začetni odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati. V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje boceprevira z atorvastatinom, naj odmerek atorvastatina ne preseže 20 mg na dan.

& Podatki, navedeni kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo obeh zdravil in atorvastatina samega (t.j. 1-krat = brez spremembe). Podatki, navedeni kot % spremembe, predstavljajo odstotek razlike, v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (t.j. 0 % = brez spremembe).

# Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

\* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Zaužitje enega 240 ml kozarca soka grenivke je imelo za posledico tudi 20,4-odstotno zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Uživanje velikih količin soka grenivke (5 dni več kot 1,2 l na dan) je povzročilo 2,5-kratno povečanje AUC atorvastatina in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

^ Skupna aktivnost, ki je enaka aktivnosti atorvastatina

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

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/Odmerek (mg)	Sprememba v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinična priporočila
80 mg OD 10 dni	Digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba skrbno spremljati.
40 mg OD 22 dni	Peroralni kontraceptivi OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ni posebnih priporočil.
80 mg OD 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Ni posebnih priporočil
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	Ni spremembe	Ni posebnih priporočil
10 mg OD, 4 dni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Ni posebnih priporočil
10 mg OD, 4 dni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	Ni spremembe	Ni posebnih priporočil

& Podatki, navedeni kot % spremembe, predstavljajo odstotek razlike, v odnosu na atorvastatin sam (t.j. 0 % = brez spremembe).

\* Po sočasnem dajanju večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je bil vpliv na očistek fenazona majhen ali nezaznaven.

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

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati primerne metode kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

##### Nosečnost

Zdravilo Atorvastatin Lek je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnosti atorvastatina pri nosečnicah niso dokazali. Kontrolirana klinična preskušanja atorvastatina pri nosečnicah niso bila izvedena. Obstajajo redka poročila o pojavu prirojenih anomalij po

intrauterini izpostavljenosti ploda zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnic z atorvastatinom lahko zniža raven mevalonata pri plodu, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prekinitve jemanja zdravil za zmanjševanje ravni lipidov v krvi med nosečnostjo praviloma ne bi smela pomembno vplivati na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Iz navedenih razlogov se zdravila Atorvastatin Lek ne sme uporabljati pri ženskah, ki so noseče, poskušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Atorvastatin Lek je treba prekiniti v času nosečnosti ali dokler se nosečnost ne izključi (glejte poglavje 4.3.)

### Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri človeku. Pri podganah so koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobne kot koncentracije v mleku (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ženske, ki jemljejo zdravilo Atorvastatin Lek ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (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 Atorvastatin Lek ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnem preskušanju atorvastatina, nadzorovanim s placebom, v katero je bilo vključenih 16.066 (atorvastatin n=8.755; placebo n=7.311) bolnikov, ki so jih v povprečju zdravili 53 tednov, je 5,2 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, prekinilo zdravljenje zaradi pojava neželenih učinkov, 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 v obdobju trženja.

Ocenjene pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosto: nazofaringitis

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: trombocitopenija.

### Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije

Zelo redko: anafilaksija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hiperglikemija

Občasno: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

Psihiatrične motnje

Občasno: nočne more, nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol

Občasno: vrtoglavica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija

Redko: periferna nevropatija

Očesne bolezni

Občasno: zamegljen vid

Redko: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Zelo redko: izguba sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto: faringolaringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska

Občasno: bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, eruktacija, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasno: hepatitis

Redko: holestatska zlatenica

Zelo redko: odpoved delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasno: koprivnica, kožni izpuščaji, srbenje, alopecija

Redko: angionevrotski edem, bulozni dermatitis, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, bolečina v hrbtu

Občasno: bolečina v vratu, šibkost mišic

Redko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, pri kateri včasih pride do zapleta s pretrganjem tetive

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

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

Preiskave

Pogosto: nenormalen izvid testov jetrne funkcije, zvišana serumska kreatinin kinaza

Občasno: prisotnost belih krvnih celic v urinu.

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze so tudi pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, poročali o zvišanju serumskih transaminaz. Te spremembe so bile ponavadi blage in prehodne, zdravljenja pa zaradi njih ni bilo treba prekiniti. Do klinično pomembnega povišanja ravni (> 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) serumskih transaminaz je prišlo pri 0,8% bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Ta povišanja so bila povezana z velikostjo odmerka in so bila pri vseh bolnikih reverzibilna.

Do povišanih ravni kreatin kinaze (CK), ki so presegale 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, je prišlo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, podobno kot v kliničnih preskušanih drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA. Do ravni, ki so presegale 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, je prišlo pri 0,4% bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila 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:

Pogosto: glavobol

#### Bolezni prebavil:

Pogosto: bolečine v trebuhu

#### Preiskave:

Pogosto: zvišane vrednosti alanin aminotransferaze, zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi

Na podlagi razpoložljivih podatkov, pogostnosti, vrste in izrazitosti neželenih učinkov je mogoče pričakovati, da so ti enaki kot pri odraslih. Trenutno je malo izkušenj z dolgoročno varnostjo pri pediatrični populaciji.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje spolnosti
- depresija
- posamezni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvišane ravni trigliceridov, anamneza hipertenzije).

#### 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 zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Atorvastatin Lek ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, skladno s potrebami. Potrebno je opraviti teste za oceno delovanja jeter in spremljati ravni CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno pospešila izločanje atorvastatina iz telesa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila, 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, vključno s holesterolom. Trigliceridi in holesterol v jetrih se vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in se sproščajo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) se tvorijo iz VLDL, razgrajujejo pa se predvsem preko receptorja z veliko afiniteto za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu z zaviranjem HMG-CoA reduktaze in posledično z zaviranjem biosinteze holesterola v jetrih, povečuje pa tudi število jetrnih LDL receptorjev na površini celic za pospešitev vstopanja LDL v celico in njegove razgradnje.

Atorvastatin zmanjšuje nastajanje LDL in število delcev LDL v obtoku. Atorvastatin zelo izrazito in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, skupaj z ugodno spremembo v kakovosti krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven LDL holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, to je pri populaciji, pri kateri običajno ne pride do odziva na zdravljenje z zdravili za zmanjševanje ravni lipidov v krvi.

V študiji odzivanja na velikost odmerkov je atorvastatin znižal koncentracijo skupnega holesterola (30% - 46%), LDL holesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) in trigliceridov (14% - 33%), medtem ko je v spremenljivem obsegu povečal ravni HDL holesterola in apolipoproteina A1. Ti rezultati veljajo za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, za bolnike z nedružinsko hiperholesterolemijo in bolnike z mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od insulina.

Za zmanjšanja ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in apolipoproteina B je bilo dokazano, da zmanjšujejo nevarnost pojavljanja srčno-žilnih dogodkov, in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V multicentrično, 8-tedensko, odprto študijo sočutne uporabe z možnostjo različno dolgih faz podaljšanja, je bilo vključenih 335 bolnikov, od katerih jih je imelo 89 homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bil srednji odstotek spremembe znižanje LDL holesterola približno 20 %. Bolniki so dobivali atorvastatin v odmerkih do 80 mg/dan.

#### Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo med angiografijo z znotrajžilnim ultrazvokom ocenjevali učinek intenzivnega zniževanja lipidov z atorvastatinom v odmerku 80 mg in standardne stopnje zniževanja lipidov s pravastatinom v odmerku 40 mg na koronarno aterosklerozo. V tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, nadzorovanem kliničnem preskušanju je bil znotrajžilni ultrazvok narejen v izhodišču ter pri 18 mesecih pri 502 bolnikih. V skupini, ki je prejela atorvastatin (n=253), ni bilo opaziti napredovanja ateroskleroze.

Srednji odstotek spremembe celotnega volumna ateromov (primarni kriterij študije), v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, je bil -0,4 % (p=0,98) v skupini, ki je prejela atorvastatin, in +2,7 % (p=0,001) v skupini, ki je prejela pravastatin (n=249). V primerjavi s pravastatinom so bili učinki atorvastatina statistično pomembni (p=0,02). Učinkov intenzivnega zniževanja lipidov na srčno-žilne končne opazovane dogodke (npr. potreba po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarna smrt) v tej študiji niso preučevali.

V skupini, ki je prejela atorvastatin, se je LDL holesterol zmanjšal na povprečno vrednost 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) od izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) v skupini, ki je prejela pravastatin, pa se je LDL holesterol zmanjšal na povprečno vrednost 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) od izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Prav tako je atorvastatin pomembno znižal srednji celokupni holesterol za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p<0,0001), povprečno vrednost trigliceridov za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p<0,0009), in povprečno vrednost apolipoproteina B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p<0,0001). Atorvastatin je zvišal povprečno vrednost HDL holesterola za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). V skupini, ki je prejela atorvastatin, so zabeležili 36,4-odstotno povprečno znižanje CRP v primerjavi s 5,2-odstotnim znižanjem v skupini, ki je prejela pravastatin (p<0,0001).

Rezultati študije se nanašajo na odmerke jakosti 80 mg in jih zato ni mogoče ekstrapolirati na odmerke nižje jakosti.

Profila varnosti in tolerabilnosti obeh zdravljenih skupin sta bila primerljiva.

Učinka intenzivnega zniževanja lipidov na pomembne srčno-žilne končne opazovane dogodke v tej študiji niso preučevali. Zato klinični pomen teh rezultatov glede na primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ni znan.

### Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg ovrednotili pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n=1.538; placebo n=1.548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina). Zdravljenje se je začelo med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg/dan je podaljšalo čas do pojava sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil opredeljen kot smrt zaradi katerega koli vzroka, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki miokardne ishemije, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, kar kaže na zmanjšanje tveganja za 16 % (p=0,048). Takšno zmanjšanje tveganja je bilo predvsem posledica 26-odstotnega zmanjšanja ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki miokardne ishemije (p=0,018). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami po sebi niso bili statistično pomembni (na splošno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Varnostni profil atorvastatina v študiji MIRACL je bil skladen s tem, kar je opisano v poglavju 4.8.

### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji poimenovani ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so imeli hipertenzijo, stari so bili od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, niti se niso zdravili zaradi angine pectoris in so imeli koncentracije trigliceridov  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, predhodno določenih dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, sladkorna bolezen, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol:HDL holesterol  $> 6$ , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti pri EKG, proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da bi pri vseh vključenih bolnikih obstajalo veliko tveganje za pojav prvega srčno-žilnega dogodka.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivi (zdravljenje temelječe bodisi na amlodipinu ali na atenololu) in bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ( $n = 5.168$ ), bodisi s placebom ( $n = 5.137$ ).

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

<sup>1</sup>Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov, do katerih pride v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 let.

CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt

Skupna umrljivost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212,  $p=0,17$ , in 74 dogodkov v primerjavi z 82,  $p=0,51$ ). V analizi podskupin po spolu (81% moških, 19% žensk) so ugoden učinek atorvastatina ugotovili pri moških, niso pa ga mogli potrditi tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost pojavljanja dogodkov v ženski podskupini manjša. Skupna umrljivost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Prisotno je bilo pomembno medsebojno delovanje tega zdravljenja in izhodiščnega antihipertenzivnega zdravljenja. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarne končne točke (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32 - 0,69),  $p=0,00008$ ), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59 - 1,17),  $p=0,287$ ).

Učinek atorvastatina na srčno-žilno bolezen s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenjevali tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preizkušanju poimenovanem CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 40 do 75 let, brez srčno-žilnih bolezni v predhodni anamnezi ter s koncentracijo LDL holesterola  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) in koncentracijo trigliceridov  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od



naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preizkušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolnike so bodisi zdravili z atorvastatinom v odmerku 10 mg na dan (n = 1.428), ali pa so prejeli placebo (n = 1.410); povprečna dolžina spremljanja je znašala 3,9 let.

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 <sup>1</sup> (%)	Vrednost p
Pomembni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi koronarne srčne bolezni, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)	37%	83 v primerjavi s 127	3,2%	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom in brez smrtnega izida, nemi MI)	42%	38 v primerjavi s 64	1,9%	0,0070
Možganske kapi (s smrtnim izidom in brez smrtnega izida)	48%	21 v primerjavi z 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 let. AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = presadek za vzpostavitev obkroga pri koronarni arteriji; MI = miokardni infarkt; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo LDL holesterola. Opažen je bil ugoden trend razvoja kar zadeva stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z atorvastatinom, p = 0,0592).

### Ponovna možganska kap

V študiji, poimenovani SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), so vpliv atorvastatina v odmerku 80 mg na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali prehodni napad ishemije (TIA), v anamnezi pa niso imeli koronarne srčne bolezni (CHD). Med bolniki je bilo 60% moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečna starost 63 let) in povprečna izhodiščna raven LDL je znašala 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečna raven LDL holesterola 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 vrednost časa spremljanja je znašala 4,9 let.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15% (razmerje tveganja 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 med prejemniki atorvastatina 9,1% (216/2365) in med prejemniki placeba 8,9% (211/2366).

*Post hoc* analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal pogostnost pojavljanja ishemične možganske kapi (218/2365, 9,2% v primerjavi z 274/2366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) in povečal pogostnost pojavljanja hemoragične možganske kapi (55/2365, 2,3% v primerjavi s 33/2.366, 1,4%,  $p = 0,02$ ).

- Tveganje za pojav hemoragične možganske kapi je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 pri atorvastatinu v primerjavi z 2/48 pri placebo, razmerje tveganja 4,06, 95% IZ, 0,84–19,57), tveganje za pojav ishemične možganske kapi pa je bilo med skupinama podobno (3/45 pri atorvastatinu in 2/48 pri placebo, razmerje tveganja 1,64, 95% IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za pojav hemoragične možganske kapi je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunarni infarkt (20/708 pri atorvastatinu v primerjavi s 4/701 pri placebo, razmerje tveganja 4,99, 95% IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih obenem tveganje za pojav ishemične možganske kapi manjše (79/708 pri atorvastatinu v primerjavi s 102/701 pri placebo, razmerje tveganja 0,76, 95% IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za pojav možganske kapi večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov v skupini z atorvastatinom 15,6% (7/45) v primerjavi z 10,4% (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov pri atorvastatinu 10,9% (77/708), pri placebo pa 9,1% (64/701).

#### Pediatrična populacija

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

Pri otrocih in mladostnikih z genetsko potrjeno heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL  $\geq 4$  mmol/l 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  $\geq 2$  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 vrednosti holesterola LDL  $< 3,35$  mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne vrednosti holesterola LDL, skupnega 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, na prvi kontroli, po povečanju odmerka. Povprečno odstotno zmanjšanje vrednosti lipidov 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 izhodiščnega LDL 40 % in skupnega holesterola 30 %.

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani 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) ali hudo hiperholesterolemijo za 26 tednov randomizirali na atorvastatin ( $n = 140$ ) ali placebo ( $n = 47$ ), potem pa so vsi še 26 tednov dobivali atorvastatin. Odmerek atorvastatina (enkrat na dan) je bil prve 4 tedne 10 mg, nato so ga povečali na 20 mg, če je bil holesterol LDL  $> 3,36$  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 vrednost holesterola LDL v skupini z atorvastatinom 3,38 mmol/l (razpon: 1,81-6,26 mmol/l) in 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 vrednosti 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: vrednost 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 po predložitvi 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 lastnosti

### Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; najvišje koncentracije v plazmi ( $C_{maks}$ ) 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 s peroralno dano raztopino 95% do 99%. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12%, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo pa približno 30%. Majhno sistemska razpoložljivost pripisujejo predsistemskemu odstranjevanju v sluznici prebavil in/ali presnavljanju pri prvem prehodu skozi jetra.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina znaša približno 381 litrov. Atorvastatin je  $\geq 98\%$  vezan na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne produkte beta oksidacije. Poleg drugih poti poteka nadaljnje presnavljanje teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki in vitro zavirajo HMG-CoA reduktazo enako kot atorvastatin. Približno 70% zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo v obtoku se pripisuje aktivnim presnovkom.

### Izločanje

Atorvastatin se po presnavljanju v jetrih in/ali zunaj jeter izloča predvsem z žolčem. Zdi se, da pri zdravilu ne prihaja do pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh znaša približno 14 ur. Razpolovni čas zaviralnega

delovanja na HMG-CoA reduktazo znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši bolniki

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, medtem ko so učinki na lipide primerljivi s tistimi, opaženimi pri mlajših bolnikih.

#### Pediatrična populacija

V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju ( $n = 15$ ) in stopnjo  $\geq 2$  ( $n = 24$ ) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL  $\geq 4$  mmol/l dobivali enkrat na dan 5 ali 10 mg atorvastatina v žvečljivih tabletah oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v filmsko obloženih tabletah. V modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina je bila edina statistično pomembna sospremenljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina je bil pri pediatričnih preiskovancih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledna znižanja holesterola LDL in skupnega holesterola.

#### Spol

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

#### Bolniki z ledvično okvaro

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njegov oziroma njihov učinek na lipide.

#### Bolniki z jetrno okvaro

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

#### Polimorfizem gena *SLOC1B1*

Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje transporter OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom gena *SLCO1B1* obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar ima lahko za posledico povečano tveganje za pojav rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (*SLCO1B1* c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te genotipske različice (c.521TT). Pri teh bolnikih obstaja tudi verjetnost gensko okvarjenega privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V seriji 4 poskusov *in vitro* in 1 poskusa *in vivo* atorvastatin ni imel mutagenega ali klastogenega vpliva. Atorvastatin pri podganah ni deloval kancerogeno, pri miših pa so bili visoki odmerki (ki so povzročili 6 do 11-krat večjo sistemsko izpostavljenost glede na vrednosti  $AUC_{0-24}$ , dosežene pri človeku po uporabi najvišjega priporočenega odmerka) povezani s hepatocelularnimi adenomi pri samcih in hepatocelularnimi karcinomi pri samicah.

Eksperimentalne študije na živalih so dokazale, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni deloval teratogeno, vendar pa so pri odmerkih, toksičnih za breje samice, škodljive učinke na plod opazili pri podganah in kuncih. Med izpostavljenostjo samice visokim odmerkom atorvastatina je bil razvoj podganjih mladičev zakasnel, postnatalno preživetje se je zmanjšalo. Pri podganah obstajajo dokazi prehajanja skozi placento. Pri podganah so koncentracije atorvastatina v plazmi podobne kot koncentracije v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro:*

natrijev lavrilsulfat  
mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
predgelirani koruzni škrob  
trometamol  
rumeni železov oksid (E 172)  
magnezijev stearat  
smukec  
natrijev karboksimetilškrob (tip A)

*Obloga:*

natrijev karmelozat  
glicerol  
trometamol  
natrijev lavrilsulfat  
hidroksietilceluloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Alu/Alu pretisni omot

Velikosti pakiranj:

30 mg filmsko obložene tablete: 7, 30, 90, 100

60 mg filmsko obložene tablete: 7, 30, 50, 90, 100

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00236/018, H/10/00236/020-021, H/10/00236/034, H/10/00236/036-037,  
H/10/00236/055, H/10/00236/059-060

## **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 13.08.2015

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 7. 2016