

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena Stavra 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 45,82 mg laktoze.

Ena Stavra 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 91,63 mg laktoze.

Ena Stavra 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 183,26 mg laktoze.

Ena Stavra 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 366,53 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: Stavra filmsko obložene tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako '10' na drugi strani. Velikost posamezne tablete je približno 7,0 mm.

20 mg: Stavra filmsko obložene tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako '20' na drugi strani. Velikost posamezne tablete je približno 9,0 mm.

40 mg: Stavra filmsko obložene tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako '40' na drugi strani. Velikost posamezne tablete je približno 11,0 mm.

80 mg: Stavra filmsko obložene tablete so bele, podolgovate, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako '80' na drugi strani. Velikost posamezne tablete je približno 20,0 mm x 8,0 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Stavra je indicirano kot dodatek k dieti za zniževanje zvišanih ravni celokupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 10 let ali več, ki imajo primarno hiperholesterolemijo, vključno z družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešana) hiperlipidemijo (ki ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Zdravilo Stavra je indicirano tudi za zniževanje ravni celokupnega holesterola in LDL holesterola pri odraslih bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek k drugim vrstam zdravljenja za znižanje ravni lipidov v krvi (npr. aferezi LDL) ali kadar druge vrste zdravljenja niso na voljo.

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri odraslih bolnikih, za katere so ocenili, da imajo visoko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stavra je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Stavra.

Odmerjanje je treba določiti za vsakega bolnika posebej glede na izhodiščno raven LDL holesterola, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagajati v presledku najmanj 4 tednov. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan.

#### *Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija*

Pri večini bolnikov je z zdravilom Stavra bolezen nadzorovana v odmerku 10 mg enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen v prvih 2 tednih, največji odziv pa se običajno pokaže v prvih 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

#### *Heterozigotna družinska hiperholesterolemija*

Zdravljenje z zdravilom Stavra je treba začeti v odmerku 10 mg enkrat na dan. Odmere je treba določiti za vsakega posameznega bolnika in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Potem je mogoče bodisi zvečati odmerek do največ 80 mg na dan bodisi atorvastatin v odmerku 40 mg enkrat na dan uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

#### *Homozigotna družinska hiperholesterolemija*

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

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba atorvastatin uporabiti ali kot dodatek drugim načinom zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšne oblike zdravljenja niso na voljo.

#### *Preprečevanje srčno-žilnih bolezni*

V preskušanjih primarne preventive je bil uporabljen odmerek 10 mg na dan. Za doseganje ravni (LDL) holesterola, kakršne priporočajo trenutne smernice, bodo morda potrebni večji odmerki.

#### *Sočasna uporaba z drugimi zdravili*

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir in grazoprevir, protivirusni zdravilni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, ali letermovir za profilakso okužbe s citomegalovirusom, odmerek atorvastatina ne sme presežati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Zdravilo Stavra je treba pri bolnikih z insuficienco jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Stavra je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Starejši*

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

#### *Pediatrična populacija*

##### *Hiperholesterolemija:*

Otroke in mladostnike lahko zdravijo samo specialisti, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno spremljati, da se oceni uspešnost zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starejših od 10 let, je 10 mg atorvastatina na dan (glejte poglavje 5.1). Glede na odziv in prenašanje se odmerek lahko poveča do 80 mg na dan. Odmerke je potrebno individualno prilagoditi glede na priporočeni cilj zdravljenja. Odmerjanje je potrebno prilagajati v intervalih 4 tedne ali več. Titracijo odmerka do 80 mg na dan podpirajo podatki iz študij pri odraslih in omejeni klinični podatki iz študij pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Podatki iz odprtih študij o varnosti in učinkovitosti pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 do 10 let, so omejeni. Atorvastatin ni namenjen zdravljenju bolnikov, mlajših od 10 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

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

#### Način uporabe

Zdravilo Stavra je namenjeno za peroralno uporabo. Dnevni odmerek atorvastatina je treba zaužiti naenkrat, ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Stavra je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjanim trajnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM),
- ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C,
- med nosečnostjo, med dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

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

#### Okvara jeter

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo na okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi ravnmi transaminaz je treba spremljati, dokler se vrednost(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno ZNM, traja, je odmerek zdravila Stavra priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Stavra je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo boleznijo jeter v anamnezi.

### Preprečevanje možganske kapi z agresivnim zmanjšanjem ravni holesterola (SPARCL - “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels”)

Post hoc analiza podskupin možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (CHD - “coronary heart disease”), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA - “transient ischemic attack”), je v primerjavi s placebom pokazala večjo pogostnost 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 pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

### Miastenija

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo atorvastatina prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

### Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci HMG-CoA reduktaze lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo, ki je lahko smrtno nevarna. Značilni zanjo so izrazito zvišanje ravni kreatin kinaze (CK) (> 10-kratna ZNM), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči odpoved ledvic.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinični znaki IMNM so trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita, prisotnost protiteles proti reduktazi HMG-CoA in izboljšanje ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili.

### Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini določiti v primeru:

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- dedne bolezni mišic v osebni ali družinski anamnezi,
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- bolezni jeter in/ali čezmernega uživanja alkohola v anamnezi,
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba oceniti, ali je takšno merjenje potrebno, glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- situacij, kjer lahko pride do zvišanja ravni v plazmi, kot v primeru medsebojnih delovanj (glejte poglavje 4.5) ali pri posebnih skupinah bolnikov, vključno z genetskimi podskupinami bolnikov (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje.

Če je izhodiščna raven CK značilno visoka (> 5-kratna ZNM), zdravljenja ne uvedemo.

### Merjenje ravni kreatin kinaze

Ravni kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je interpretacija vrednosti težavna. Če je izhodiščna raven CK značilno visoka (> 5-kratna ZNM), je treba raven CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

### 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 zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti raven CK. Če je raven CK pomembno zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, četudi je raven CK manjša ali enaka od 5-kratni ZNM, je treba premisliti o prenehanju zdravljenja.
- Če simptomi minejo in se raven CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob skrbnem spremljanju.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje ravni CK (> 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba prenehati z uporabo atorvastatina.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko zvečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kot so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih možnostih zdravljenja (pri katerih ne prihaja do medsebojnega delovanja).

V primerih, kjer je sočasno dajanje teh zdravil z atorvastatinom nujno, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Ko bolniki prejemajo zdravila, ki zvečajo koncentracijo atorvastatina, se priporoča manjši najmanjši odmerek atorvastatina. Poleg tega se pri močnih zaviralcih citokroma P450 3A4 priporoča manjši začetni odmerek atorvastatina in ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Stavra se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali še 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, za katere se smatra, da je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli statine v kombinaciji s fusidno kislino (glejte poglavje 4.5), so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri). Bolnikom je potrebno svetovati naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, kadar je potrebno dolgotrajno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, je treba potrebo po sočasnem zdravljenju z zdravilom Stavra in fusidno kislino oceniti od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### Pediatrična populacija

V 3-letni študiji, ki je temeljila na oceni splošnega dozorevanja in razvoja, oceni stopnje po Tannerju in merjenju telesne višine in teže, niso opazili klinično pomembnega vpliva na rast in spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.8).

#### Intersticijska pljučna bolezen

Poročali so o redkih primerih intersticijske pljučne bolezni, ki se je pojavila pri jemanju nekaterih statinov, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Vodilni simptomi lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba teže in povišana telesna temperatura). Če pri bolniku obstaja sum na razvoj intersticijske pljučne bolezni, je treba prenehati z zdravljenjem s statini.

#### Sladkorna bolezen

Nekatera dejstva kažejo na to, da statini zvišujejo raven glukoze v krvi. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo visoko tveganje za razvoj sladkorne bolezni, lahko povzročijo raven hiperglikemije, ki zahteva formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar zmanjšanje tveganja za žilne bolezni prevlada nad tveganjem za sladkorno bolezen in zato to ni razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Rizične bolnike (z vrednostjo glukoze, določene na tešče, od 5,6 do 6,9 mmol/l, indeksom telesne mase (ITM) > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišano koncentracijo trigliceridov, hipertenzijo) je potrebno spremljati klinično in z biokemijskimi testi, skladno z državnimi smernicami.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo Stavra vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

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

#### Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – *organic anion-transporting polypeptide* 1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer za glikoprotein P (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2).

Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko privede do zvečane plazemske koncentracije atorvastatina in zvečanega tveganja za miopatijo. Tveganje je prav tako lahko povečano pri sočasnem dajanju atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko sprožijo miopatijo, kot so derivati fibrinske kisline in ezetimib (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Zaviralci CYP3A4

Dokazano je, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracijo atorvastatina (glejte preglednico 1 in specifične informacije v nadaljevanju). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir), in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba izogibati, če je le mogoče. V primerih, kjer se sočasni uporabi teh zdravil skupaj z atorvastatinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o manjših začetnih in največjih odmerkih atorvastatina. Priporoča se tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte preglednico 1).

Plazemska koncentracija atorvastatina se lahko poveča ob sočasni uporabi zmerno močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. eritromicina, diltiazema, verapamila in flukonazola) (glejte preglednico 1). Opazili so povečano tveganje za miopatijo pri uporabi eritromicina sočasno s statini. Študije o učinkih delovanja amiodarona ali verapamila na atorvastatin niso bile izvedene. Znano je, da tako amiodaron kot verapamil zavirata delovanje CYP3A4, in lahko sočasna uporaba z atorvastatinom privede do zvečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zato se pri sočasni uporabi atorvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 priporoča manjši največji odmerek in klinično spremljanje bolnika. Ustrezno klinično spremljanje bolnika je priporočljivo pri uvedbi oz. po prilagoditvi odmerka zaviralca.

#### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A4 (npr. efavirenza, rifampina, šentjanževke) lahko privede do spremenljivega zmanjšanja koncentracije atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega medsebojnega delovanja mehanizma rifampina (indukcija citokroma P450 3A4 in zaviranje privzema prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) se priporoča sočasna uporaba atorvastatina z rifampinom, kajti znatno zmanjšanje koncentracije atorvastatina v plazmi povezujejo z zapoznelo uporabo atorvastatina po uporabi rifampina. Ni znano, kako rifampin vpliva na koncentracijo

atorvastatina v hepatocitih. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi, je treba bolnike spremljati glede učinkovitosti zdravljenja.

#### Zaviralci prenašalcev

Zaviralci prenašalnih beljakovin lahko zvečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu. Tako ciklosporin kot letermovir sta zaviralca prenašalcev, ki vplivajo na razpoložljivost atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, P-gp in BCRP, kar povzroči povečano sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na izpostavljenost atorvastatinu v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, se priporoča zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje glede učinkovitosti zdravljenja (glejte preglednico 1).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Gemfibrozil/derivati fibrinske kisline

Občasno uporabo samih fibratov povezujejo z mišičnimi dogodki, vključno z rhabdomiolizo. Tveganje za te pojave se lahko poveča pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina za doseganje terapevtskega učinka in bolnike ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Ezetimib

Uporaba samega ezetimiba se povezuje z mišičnimi dogodki, vključno z rhabdomiolizo. Tveganje za te pojave se lahko poveča pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje takšnih bolnikov.

#### Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno z zdravilom Stavra, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila zdravilo Stavra in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

#### Fusidna kislina

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamično, farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rhabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z zdravilom Stavra v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

#### Kolhicin

Čeprav študije medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso bile izvedene, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije, zato je pri sočasnem predpisovanju atorvastatina in kolhicina potrebna previdnost.

#### Učinek atorvastatina na druga sočasno uporabljena zdravila

##### Digoksin

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

##### Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba zdravila Stavra in peroralnih kontraceptivov je zvečala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

##### Varfarin

V klinični študiji, kjer so bolniki prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in varfarina v prvih 4 dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa, približno 1,7 sekund, nakar se je protrombinski čas normaliziral v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom. Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja antikoagulantov, je treba protrombinski čas določiti pred začetkom uporabe atorvastatina pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, in dovolj pogosto v začetni fazi zdravljenja, da se prepreči večja sprememba protrombinskega časa. Ko je zagotovljen stabilen protrombinski čas, se priporoča spremljanje protrombinskega časa, kot to velja za bolnike, ki prejema kumarinske antikoagulate. V primeru spremenjenega odmerka oz. prenehanja uporabe atorvastatina je treba postopek ponoviti. Pri zdravljenju z atorvastatinom ni prišlo do krvavitev oz. sprememb protrombinskega časa pri bolnikih, ki ne prejema antikoagulantov.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnega delovanja pri pediatrični populaciji ni znan. Zgoraj omenjena medsebojna delovanja za odrasle in opozorila v poglavju 4.4 je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

#### Medsebojno delovanje z zdravili

##### Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC <sup>&amp;</sup>	Klinično priporočilo <sup>#</sup>
tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od 14. do 21. dneva)	40 mg prvi dan, 10 mg 20. dan	9,4	Če je sočasna uporaba atorvastatina nujna, odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Priporoča se klinično spremljanje takšnih bolnikov.
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalni odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7	
telaprevir 750 mg vsakih 8 ur, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	7,9	
glekaprevir 400 mg enkrat na dan/ pibrentasvir 120 mg enkrat na dan, 7 dni	10 mg enkrat na dan, 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
lopinavir 400 mg dvakrat na dan/ ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9	Če je sočasna uporaba atorvastatina nujna, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, večjih od 20 mg, se priporoča klinično spremljanje teh bolnikov.
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,5	
sakvinavir 400 mg dvakrat na dan/ ritonavir (300 mg dvakrat na dan od 5. do 7. dneva, zvečanje na 400 mg dvakrat na dan 8. dan) od 4. do 18. dneva, 30 minut po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9	Če je sočasna uporaba atorvastatina nujna, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, večjih od 40 mg, se priporoča klinično spremljanje teh bolnikov.
darunavir 300 mg dvakrat na dan/	10 mg	3,4	



ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	enkrat na dan, 4 dni		
itakonazol 200 mg enkrat na dan, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3	
fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/ ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3	
elbasvir 50 mg enkrat na dan/ grazoprevir 200 mg enkrat na dan, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,95	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg enkrat na dan, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	3,29	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,74	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	1,37	Ni priporočljivo, da bolnik med jemanjem atorvastatina pije velike količine grenivkinega soka.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,51	Po uvedbi zdravljenja oz. prilagoditvi odmerkov diltiazema se priporoča ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,33	Priporoča se zmanjšan največji odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	1,18	Ni posebnih priporočil.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 2 tedna	1,00	Ni posebnih priporočil.
holestipol 10 g dvakrat na dan, 24 tednov	40 mg enkrat na dan, 8 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.

antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 17 dni	10 mg enkrat na dan, 15 dni	0,66	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnih priporočil.
rifampin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	1,12	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, se priporoča simultana sočasna uporaba atorvastatina z rifampinom skupaj s kliničnim spremljanjem.
rifampin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (odmerki ločeni)	40 mg, enkratni odmerek	0,20	
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,35	Priporoča se manjši začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,03	Priporoča se manjši začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3	Priporoča se manjši začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov. Med sočasnim zdravljenjem z boceprevirjem dnevni odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg.

& Predstavlja razmerje zdravljenj (med sočasno uporabo atorvastatina z drugim zdravilom v primerjavi z uporabo samega atorvastatina).

# Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

\* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo citokrom P450 3A4, in lahko v plazmi povzroči povečanje koncentracije zdravila, ki ga presnavlja citokrom P450 3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkinega soka je zmanjšalo AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkinega soka (več kot 1,2 litra na dan, 5 dni) AUC atorvastatina povečale za 2,5-krat in AUC aktivnih (atorvastatina in presnovkov) zaviralcev reduktaze HMG-CoA za 1,3-krat.

\*\* Razmerje temelji na enem vzorcu, odvzetem 8 do 16 ur po odmerku.

#### Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinična priporočila
80 mg enkrat na dan, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat na dan, 22 dni	peroralni kontraceptivi enkrat na dan, 2 meseca - noretindrone 1 mg - etinilestradiol 35 mikrogramov	1,28 1,19	Ni posebnih priporočil.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	* fenazon, 600 mg, enkratni odmerek	1,03	Ni posebnih priporočil.
10 mg, enkratni odmerek	tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 7 dni	1,08	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,73	Ni posebnih priporočil.

10 mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.
----------------------------	---	------	-------------------------

& Predstavlja razmerje zdravljenj (med sočasno uporabo atorvastatina z drugim zdravilom v primerjavi z uporabo samega atorvastatina).

\* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je pokazala zelo majhen vpliv oziroma je bila brez učinka na očistek fenazona.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

##### Nosečnost

Zdravilo Stavra je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost pri nosečnicah ni dokazana. Nadzorovanih kliničnih preizkušanj z atorvastatinom pri nosečnicah niso izvedli. Obstajajo redka poročila o kongenitalnih nepravilnostih po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA reduktaz. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnic z atorvastatinom lahko pri plodu zniža raven mevalonata, ki je prekurzor pri biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato naj bi prekinitve zdravljenja z zdravili za zmanjševanje koncentracije lipidov med nosečnostjo imela majhen vpliv na dolgotrajno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zato se zdravila Stavra ne sme uporabljati med nosečnostjo, pri ženskah, ki želijo zanositi oziroma sumijo, da so zanosile. Zdravljenje z zdravilom Stavra je treba med nosečnostjo, oz. dokler nosečnosti ne izključimo, prekiniti (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali pa njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ker lahko pride do resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Stavra, ne smejo dojiti svojih otrok (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Stavra je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale učinka na plodnost pri samcih oziroma samicah (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Stavra ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

V s placebom nadzorovanem preskušanju z atorvastatinom pri 16066 (8755 jih je prejelo atorvastatin, 7311 jih je prejelo placebo) bolnikih, zdravljenih povprečno 53 tednov, je 5,2 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov atorvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in obsežnih izkušenj v obdobju trženja.

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi:

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),  
občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),  
redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),  
zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: nazofaringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

pogosti: alergijske reakcije

zelo redki: anafilaksa

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: hiperglikemija

občasni: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

Psihiatrične motnje

občasni: nočne more, nespečnost

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol

občasni: omotica, parestezije, hipestezija, motnje v okušanju, amnezija

redki: periferna nevropatija

neznana pogostnost: miastenija gravis

Očesne bolezni

občasni: zamegljen vid

redki: motnje vida

neznana pogostnost: očesna miastenija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: tinitus

zelo redki: izguba sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: faringolaringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil

pogosti: zaprtost, napihnjenost, dispepsija, navzea, driska

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: hepatitis

redki: holestaza

zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

občasni: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, bolečine v hrbtu

občasni: bolečine v vratu, mišična utrujenost

redki: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišice, tendinopatija, ki jo včasih zaplete ruptura

zelo redki: lupusu podoben sindrom  
neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča mioopatija (glejte poglavje 4.4)

#### Motnje reprodukcije in dojk

zelo redki: ginekomastija

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: slabo počutje, astenija, bolečine v prsih, periferni edemi, utrujenost, pireksija

#### Preiskave

pogosti: nenormalen izvid testov delovanja jeter, zvišane vrednosti kreatin kinaze v krvi

občasni: prisotnost belih krvničk v urinu (pozitiven izvid)

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročajo o zvišanju ravni transaminaz v serumu. Te spremembe so ponavadi blage in prehodne in zdravljenja zaradi njih ni treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (> 3-kratna ZNM) serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Zvišanje je bilo odvisno od odmerka in pri vseh bolnikih reverzibilno.

Zvišanje ravni kreatin kinaze (CK), ki je presegalo 3-kratno ZNM, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, kar je podobno kot v kliničnih preskušanjih z drugimi zaviralci HMG-CoA reduktaze. Zvišanje ravni nad 10-kratno ZNM se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 10 do 17 let, zdravljeni z atorvastatinom, so na splošno imeli podobne neželene učinke kot bolniki, zdravljeni s placebom, najpogostejši neželeni učinek v obeh skupinah, ne glede na vzročnost, so bile okužbe. V 3-letni študiji, ki je temeljila na oceni splošnega dozorevanja in razvoja, oceni stopnje po Tannerju in merjenju telesne višine in teže, niso opazili klinično pomembnega vpliva na rast in spolno dozorevanje. Profil varnosti in profil prenašanja zdravila pri pediatričnih bolnikih je bil podoben znanemu varnostnemu profilu atorvastatina pri odraslih bolnikih. Podatkovna baza o klinični varnosti vključuje varnostne podatke 520 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, od katerih je bilo 7 bolnikov starih < 6 let, 121 bolnikov je bilo starih od 6 do 9 let in 392 bolnikov med 10 in 17 let. Glede na razpoložljive podatke so bili pogostnost, tip in resnost neželenih učinkov podobni kot pri odraslih.

O naslednjih neželenih učinkih poročajo za nekatere statine:

- motnje spolnosti,
- depresija,
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti oz. odsotnosti dejavnikov tveganja (krvni sladkor na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Stavra ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Opraviti je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in spremljati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno zvečala njegov očistek.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni zaviralec HMG-CoA reduktaze, 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 plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL - "low-density lipoproteins") nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zmanjša koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavira HMG-CoA reduktazo, s čimer zavre biosintezo holesterola v jetrih in zveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem privzem LDL holesterola v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL holesterola in število LDL delcev v obtoku. Atorvastatin močno in dolgotrajno zveča aktivnost receptorjev LDL, obenem pa ugodno vpliva na kakovost krožečih LDL delcev v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven LDL holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi pri populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V študijah odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celokupnega holesterola (za 30–46 %), LDL holesterola (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), obenem pa različno močno zvišal raven HDL holesterola in apolipoproteina A1. To velja tako za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kot za tiste z nedružinsko hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki, ki imajo od inzulina neodvisno sladkorno bolezen.

Znižanje celokupnega holesterola, LDL holesterola in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V multicentrično 8-tedensko odprto študijo sočutne uporabe z možnim podaljšanim obdobjem različne dolžine, je bilo vključenih 355 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih določili, da so oboleli za homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bil povprečni odstotek znižanja ravni LDL holesterola za približno 20 %. Uporabljali so odmerke atorvastatina do 80 mg na dan.

#### Ateroskleroza

V študiji REVERSAL ("Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study") so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo uporabili preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom (IVUZ) in z

njo med angiografijo ocenili učinek intenzivnega nižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega nižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z IVUZ so v tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, nadzorovanem kliničnem preskušanju opravili pri 502 bolnikih, in sicer na začetku in po 18 mesecih. V skupini z atorvastatinom (n = 253) aterosklerozna ni napredovala.

Mediani odstotek spremembe celotnega volumna ateroma (ki je bil v študiji primarno merilo) od izhodišča je bil v skupini, ki je prejela atorvastatin, - 0,4 % (p = 0,98) in v skupini, ki je prejela pravastatin, + 2,7 % (p = 0,001) (n = 249). Učinki atorvastatina so bili v primerjavi z učinki pravastatina statistično pomembni (p = 0,02). V študiji niso raziskovali učinka intenzivnega nižanja lipidov na srčno-žilni opazovani dogodek (tj. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini, ki je prejela atorvastatin, se je raven LDL holesterola z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znižala na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), v skupini, ki je prejela pravastatin, pa z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) na povprečno 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je tudi pomembno znižal raven povprečnega celokupnega holesterola za 34,1 % (pravastatin: - 18,4 %, p < 0,0001), povprečno koncentracijo trigliceridov za 20 % (pravastatin: - 6,8 %, p < 0,0009) in povprečni apolipoprotein B za 39,1 % (pravastatin: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je zvišal raven povprečnega HDL holesterola za 2,9 % (pravastatin: + 5,6 %, p = NS). V skupini, ki je prejela atorvastatin, se je raven reaktivnega proteina (CRP) v povprečju znižala za 36,4 %, v skupini, ki je prejela pravastatin, pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Izsledke študije so dobili z jakostjo odmerka 80 mg. Zato jih ni mogoče ekstrapolirati na manjše odmerke.

Kar zadeva varnost in prenašanje obeh zdravil, sta bili skupini primerljivi.

V študiji niso raziskovali učinka intenzivnega nižanja lipidov na glavne srčno-žilne opazovane dogodke. Zato kliničen pomen rezultatov teh slikovnih preiskav glede na primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ni znan.

#### Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so pri 3086 bolnikih (atorvastatin n = 1538; placebo n = 1548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt iz katerega koli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja (p = 0,048). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda (p = 0,018). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm"). Bolniki so bili hipertenzivni, stari od 40 do 79 let, brez predhodnega miokardnega infarkta ali zdravljenja zaradi angine pectoris, in z ravno celokupnega holesterola 6,5 mmol/l (251 mg/dl) ali manj. Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost 55 let ali več, kajenje, sladkorno bolezen, koronarno bolezen pri sorodniku v prvem kolenu v anamnezi, razmerje celokupni holesterol:HDL holesterol večje kot 6, periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhodni

možgansko-žilni dogodek, specifične nenormalnosti v EKG-ju ali proteinurijo/albuminurijo. Visokega tveganje za prvi srčno-žilni dogodek niso ocenili pri vseh vključenih bolnikih.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (režim z amlodipinom ali atenololom) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5168) bodisi s placebom (n = 5137).

Učinek 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 postopkov revaskularizacij	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 v 3,3-letnem medianem obdobju spremljanja; CHD = koronarna bolezen (CHD - “*coronary heart disease*”); MI = miokardni infarkt

Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, p = 0,17, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, p = 0,51). V analizi podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) so ugoden učinek atorvastatina potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostnost dogodkov v ženski podskupini majhna. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili bolj pogosti pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno medsebojno delovanje z izhodiščnim antihipertenzivnim zdravljenjem. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna 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-žilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom kontroliranim preskušanju CARDS (“*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*”), ki je vključevalo bolnike, ki imajo od inzulina neodvisno sladkorno bolezen, stare od 40 do 75 let, brez predhodne srčno-žilne bolezni v anamnezi ter s koncentracijo LDL holesterola 4,14 mmol/l (160 mg/dl) ali manj in trigliceridov 6,78 mmol/l (600 mg/dl) ali manj. Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan (n = 1428) bodisi s placebom (n = 1410); mediano spremljanje je trajalo 3,9 leta.

Učinek 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,	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010



akutna smrt zaradi CHD, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)				
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi s 64	1,9 %	0,0070
možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	48 %	21 v primerjavi z 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v 3,9-letnem medianem obdobju spremljanja; AMI (“*acute myocardial infarction*”) = akutni miokardni infarkt; CABG (“*coronary artery bypass graft*”) = vsaditev obvoda koronarne arterije; CHD (“*coronary heart disease*”) = koronarna srčna bolezen; 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 raven LDL holesterola. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z atorvastatinom,  $p = 0,0592$ ).

#### Ponovna možganska kap

V študiji SPARCL (“*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*”) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placebo na možgansko kap ovrednotili pri 4731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL holesterol je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečna raven LDL holesterola je bila 1,9 mmol/l (73 mg/dl) med zdravljenjem z atorvastatinom in 3,3 mmol/l (129 mg/dl) med zdravljenjem s placebom. Mediano spremljanje je trajalo 4,9 leta.

Atorvastatin 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 iz vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2.365) in med prejemniki placebo 8,9 % (211/2.366).

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

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 4,06, 95 % IZ, 0,84–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 1,64, 95 % IZ, 0,27–9,82).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin in 4/701 za placebo, razmerje tveganja 4,99, 95 % IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo, razmerje tveganja 0,76, 95 % IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo atorvastatin 80 mg na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost iz vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim

lakunarnim infarktom je bila umrljivost iz vseh vzrokov v skupini, ki je prejela atorvastatin, 10,9 % (77/708), in v skupini, ki je prejela placebo, 9,1 % (64/701).

### Pediatrična populacija

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

Odpri 8-tedenska študija, v kateri so ocenjevali farmakokinetiko, farmakodinamiko, varnost in prenašanje atorvastatina, je bila izvedena pri otrocih in mladostnikih z gensko potrjeno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodiščnim LDL holesterolom  $\geq 4$  mmol/L. Vključenih je bilo 39 otrok in mladostnikov v starosti od 6 do 17 let. V skupino A je bilo vključenih 15 otrok, starih od 6 do 12 let, s stopnjo po Tannerju 1. V skupino B je bilo vključenih 24 otrok, starih od 10 do 17 let, s stopnjo po Tannerju 2 ali več.

Začetni odmerek atorvastatina je bil 5 mg na dan v obliki žvečljive tablete pri skupini A in 10 mg na dan v obliki tablete v skupini B. Dovoljeno je bilo podvojiti odmerek atorvastatina, če pri preiskovancu ni bila dosežena ciljna vrednost LDL holesterola manj kot 3,35 mmol/l v četrtem tednu in če je bolnik atorvastatin dobro prenašal.

Pri vseh bolnikih so se povprečne ravni LDL holesterola, celokupnega holesterola, VLDL holesterola in Apo B znižale do 2. tedna. Pri preiskovancih, kjer so odmerek podvojili, so dodatno znižanje ravni opazili že v 2. tednu, ob prvi kontroli po zvečanju odmerka. Povprečni odstotek zniževanja ravni lipidov je bil primerljiv pri obeh skupinah, neodvisno od tega, ali je preiskovanec ostal pri začetnem odmerku ali je bil odmerek podvojen. V 8. tednu je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti približno 40 % za LDL holesterol in 30 % za celokupni holesterol pri različnih ravneh izpostavljenosti.

V drugi odprti študiji z eno skupino je bilo vključenih 271 dečkov in deklic s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 6–15 let, ki so prejeli atorvastatin do največ tri leta. Za vključitev v študijo je bila potrebna potrjena heterozigotna družinska hiperholesterolemija in izhodiščna vrednost LDL holesterola  $\geq 4$  mmol/l (približno 152 mg/dl). Študija je vključevala 139 otrok z razvojno stopnjo 1 po Tannerju (na splošno v razponu od 6 do 10 let). Odmerjanje (enkrat na dan) se je pri otrocih, mlajših od 10 let, začelo s 5 mg atorvastatina (žvečljive tablete). Pri otrocih, starih 10 let in več, se je odmerjanje pričelo z 10 mg atorvastatina (enkrat na dan). Vsem otrokom je bilo odmerke mogoče povečevati za doseg ciljne vrednosti  $< 3,35$  mmol/l LDL holesterola. Povprečen tehtan odmerek za otroke, stare od 6 do 9 let, je bil 19,6 mg in za otroke, stare 10 let in več, 23,9 mg. Srednja (+/- SD) izhodiščna vrednost LDL holesterola je bila 6,12 (1,26) mmol/l, kar je približno 233 (48) mg/dl. Za končne rezultate glejte preglednico 3 spodaj.

Podatki so bili skladni z odsotnostjo učinka zdravila na kateri koli parameter rasti in razvoja (t.j. telesno višino, telesno maso, indeks telesne mase (BMI), stopnjo po Tannerju, oceno preiskovalca o splošnem dozorevanju in razvoju) pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so se zdravili z atorvastatinom v 3-letni študiji. Preiskovalec ob posameznem obisku ni ugotovil učinka zdravila na telesno višino, telesno maso, indeks telesne mase glede na starost ali spol.

Preglednica 3: Učinki atorvastatina na zniževanje lipidov pri mladostnikih in mladostnicah s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (mmol/l)						
Časovna točka	N	TC (S.D)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (SD)	Apo B (S.D.) <sup>#</sup>
začetek	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. mesec	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. mesec/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)*	0,93 (0,20)***

TC = celokupni holesterol, LDL-C = LDL holesterol, HDL-C = HDL holesterol, TG = trigliceridi,

Apo B = apolipoprotein B, "36. mesec/ET" vključuje podatke zadnjega obiska pri osebah, ki so zaključile sodelovanje pred načrtovano 36-mesečno časovno točko, kot tudi vse 36-mesečne podatke za osebe, ki so sodelovale 36 mesecev; "\*" = vrednost n po 30 mesecih za ta parameter je bila 207; "\*\*" = vrednost n na začetku za ta parameter je bila 270; "\*\*\*" = vrednost n po 36 mesecih/ET za ta parameter je bila 243; "#" = g/l za Apo B.

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, kateri je sledila odprta faza, je sodelovalo 187 dečkov in deklic, ki so že dobile prvo menstruacijo, starih od 10–17 let (povprečna starost 14,1 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (FH - "familial hyperholesterolaemia") ali hudo hiperholesterolemijo. Otroci so bili randomizirani v skupino, ki je prejela atorvastatin (n = 140), ali v skupino, ki je prejela placebo (n = 47) 26 tednov, nato pa so vsi prejeli atorvastatin 26 tednov. Odmerek atorvastatina (enkrat na dan) je bil 10 mg prve 4 tedne in povečan na 20 mg pri vrednosti LDL holesterola > 3,36 mmol/l. Atorvastatin je značilno znižal ravni celokupnega holesterola v plazmi, LDL holesterola, trigliceridov in apolipoproteina B v 26 tednih dvojno slepe faze. Dosežena povprečna vrednost LDL holesterola je bila 3,38 mmol/L (razpon: 1,81–6,26 mmol/l) v skupini, ki je prejela atorvastatin, v primerjavi s 5,91 mmol/l (razpon: 3,93–9,96 mmol/l) v skupini, ki je prejela placebo, v 26-tedenski dvojno slepi fazi.

Dodatna pediatrična študija, kjer so atorvastatin primerjali s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih od 10 do 18 let, je pokazala, da atorvastatin (N = 25) povzroči značilno znižanje ravni LDL holesterola v 26. tednu (p < 0,05) v primerjavi s holestipolom (n = 31).

Študija sočutne uporabe pri bolnikih s hudo obliko hiperholesterolemije (vključno s homozigotno hiperholesterolemijo) je vključevala 46 pediatričnih bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom, s prilagajanjem odmerka glede na odziv (nekateri bolniki so prejeli 80 mg atorvastatina na dan). Študija je trajala 3 leta. LDL holesterol se je znižal za 36 %.

Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z atorvastatinom pri otrocih za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti pri odraslih ni bila potrjena.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z atorvastatinom pri otrocih, starih od 0 do manj od 6 let, pri zdravljenju heterozigotne hiperholesterolemije in pri otrocih, starih od 0 do 18 let, pri zdravljenju homozigotne družinske hiperholesterolemije, mešane hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije in pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) doseže v 1 do 2 urah. Absorbirani delež se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet atorvastatina je njegova biorazpoložljivost v primerjavi s peroralno raztopino od 95 do 99 %. Absolutna biorazpoložljivost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo pa približno 30 %. Majhno sistemsko uporabnost pripisujejo predsistemskemu očiščku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

### Porazdelitev

Povprečni porazdelitveni volumen atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je v 98 % ali več vezan na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z

glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo HMG-CoA reduktazo enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

#### Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni plazemski razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG-CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer za glikoprotein P (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

#### Posebne skupine bolnikov

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

Pediatrična populacija: V odprtem, 8-tedenskem preskušanju so pediatrične bolnike s stopnjo 1 po Tannerju (n = 15) oziroma s stopnjo 2 ali več po Tannerju (n = 24) (starost 6–17 let), s heterozigotno družinsko hiperholesteromijo in začetno vrednostjo LDL holesterola 4 mmol/l ali več, zdravili s 5 mg ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih tablet oziroma 10 mg ali 20 mg atorvastatina v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan. Telesna masa je bila edina pomembna sopspremenljivka v modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina. Peroralni očistek atorvastatina pri pediatričnih preiskovancih je bil podoben tistemu pri odraslih, če se ga ocenjuje alometrično glede na telesno maso. Dosledna znižanja vrednosti LDL holesterola in celokupnega holesterola so opazili pri razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu.

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

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

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

SLOC1B1 polimorfizem: Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalca OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLOC1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat višjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je možna tudi gensko pogojena okvara jetrnega privzema atorvastatina. Možne posledice na učinkovitost niso znane.

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

Atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala v naboru 4 testov *in vitro* in 1 preskusu *in vivo*. Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen, vendar pa je pri visokih odmerkih pri miših (na podlagi AUC<sub>0-24</sub> od 6- do 11-krat višja kot pri največjem odmerku za človeka) nastal hepatocelularni adenom pri samcih in hepatocelularni karcinom pri samicah.

Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni imel nobenega vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar so pri odmerkih, toksičnih za mater, ugotovili toksičnost za plod pri podganah in kuncih. Razvoj pri podganjih mladičih je bil zakasnel, preživetje po rojstvu pa se je zmanjšalo po izpostavljenosti samic velikim odmerkom atorvastatina. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Koncentracija atorvastatina v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi. Ni znano, ali se atorvastatin oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete:**

laktoza monohidrat/mikrokristalna celuloza  
kalcijev karbonat  
kopovidon VA 64  
krospovidon tipa B  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev lavrilsulfat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
smukec  
magnezijev stearat

#### **Filmska obloga:**

hipromeloza  
titanov dioksid E171  
makrogol 400

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Stavra filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih oмотih iz PVC/TE/PVdC/trde aluminijeve folije in nadalje pakirane v škatle.

Tablete so na voljo v pakiranjih po 30 tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

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

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/13/01457/001-004

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

Datum prve odobritve: 28. 1. 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 1. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 8. 2023