

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Atorvastatin STADA Arzneimittel 10 mg filmsko obložene tablete

Atorvastatin STADA Arzneimittel 20 mg filmsko obložene tablete

Atorvastatin STADA Arzneimittel 40 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 39 mg laktoze monohidrata in do 1,7 mg natrija.

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 78 mg laktoze monohidrata in do 3,4 mg natrija.

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 156 mg laktoze monohidrata in do 6,7 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm.

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 8 mm.

Bele do umazano bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 10 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hiperholesterolemija

Zdravilo Atorvastatin STADA Arzneimittel je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celokupnega holesterola (celokupni-H), holesterola LDL (LDL-H), apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih starejših od 10 let s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Zdravilo Atorvastatin STADA Arzneimittel je indicirano tudi za znižanje zvišanega celokupnega-H in LDL-H pri odraslih s homozigotno obliko familiarne hiperholesterolemije kot dodatek drugim načinom zdravljenja za zniževanje lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri odraslih bolnikih, za katere so ocenili, da pri njih obstaja povečano 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 Atorvastatin STADA Arzneimittel je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Atorvastatin STADA Arzneimittel.

Odmerek je treba določiti posamezno glede na izhodiščno vrednost LDL-H, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

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

### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov se stanje uredi z 10 mg atorvastatina enkrat na dan. Odziv zdravljenja je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa je ponavadi dosežen v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

### Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg atorvastatina na dan. Odmere je treba določiti posamezno 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 uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

### Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

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

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

### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V preskušanih primarne preventive je bil uporabljen odmerek 10 mg/dan. Za doseganje ravni LDL-H, kakršne priporočajo trenutne smernice, bodo morda potrebni večji odmerki.

### Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba atorvastatin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Atorvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir/grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, ali letermovir za preprečevanje okužb 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).

#### Starejši

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

#### Pediatrična populacija

##### *Hiperholesterolemija:*

Pediatrične bolnike smejo zdraviti samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno nadzirati za ocenitev napredka.

Za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, stare 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Glede na odziv in prenašanje je odmerek mogoče zvečati do 80 mg na dan. Odmerke je treba določiti individualno glede na priporočeni cilj zdravljenja. Odmerjanje je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Prilagajanje odmerka do odmerka 80 mg na dan podpirajo podatki iz preskušanj pri odraslih in omejeni klinični podatki iz preskušanj pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Podatki o varnosti in učinkovitosti, pridobljeni v odprtih preskušanjih pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, starih od 6 do 10 let, so omejeni. Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje 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.

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

#### Način uporabe

Zdravilo Atorvastatin STADA Arzneimittel se uporablja peroralno. Dnevni odmerek atorvastatina je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Atorvastatin STADA Arzneimittel je kontraindicirano pri bolnikih:

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

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

#### Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo poškodbo jeter. Bolnike, pri katerih se pojavijo zvišane vrednosti transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo, vztraja, je priporočljivo zmanjšati odmerek atorvastatina ali ga ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Atorvastatin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki čezmerno uživajo alkohol in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

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

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (Coronary Heart Disease – CHD), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo 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 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).

#### Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktaze, lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo – ta je lahko smrtno nevarna, značilni zanjo pa so izrazito zvišane ravni kreatin kinaze (CK) (> 10-kratna zgornja normalna meja) – mioglobinemija in mioglobinurija, kar lahko vodi v odpoved ledvic.

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

#### Pred zdravljenjem

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

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze dednih mišičnih bolezni,
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- bolezni jeter in/ali čezmernega uživanja alkohola v anamnezi,
- pri starejših (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- v primerih, ko lahko pride do povišanja plazemskega nivoja, kot so medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5) ali posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

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

Če je izhodiščna vrednost CK bistveno večja (> 5-kratna zgornja normalna meja), zdravljenja ne začnemo.

#### Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je izhodiščna vrednost CK bistveno večja (> 5-kratna zgornja normalna meja), je treba za potrditev izvida vrednosti CK 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 CK. Če je vrednost CK pomembno zvišana (> 5-kratna zgornja normalna meja), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevno nelagodje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, četudi je vrednost CK  $\leq$  5-kratna zgornja normalna meja.

- Če simptomi minejo in se vrednost CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CK (> 10-kratna zgornja normalna meja), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo je večje, če se atorvastatin daje sočasno z določenimi zdravili, ki lahko zvišajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Tveganje za miopatijo je lahko večje tudi ob sočasni uporabi gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (npr. 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).

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki zvišujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljiva uporaba manjšega največjega odmerka atorvastatina. Dodatno je v primeru močnih zaviralcev CYP3A4 treba premisliti o manjšem začetnem odmerku atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatina se ne sme jemati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline ali znotraj sedmih dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so bili opisani primeri rabdomiolize (tudi o nekaj smrtnih primerih) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniški nasvet.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem jemanju zdravila Atorvastatin STADA Arzneimittel in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### Pediatrična populacija

V 3-letnem preskušanju, na podlagi ocene splošne zrelosti in razvoja, ocene stopnje po Tannerju ter meritve višine in telesne mase, niso opazili nobenega klinično pomembnega učinka na rast in spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.8).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med prisotnimi znaki so lahko dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini zvišajo raven glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Zmanjšanje vaskularnega tveganja s statini vseeno prevlada nad omenjenim tveganjem, zato le-to ne

sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišanimi trigliceridi, hipertenzijo) je treba spremljati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

#### Pomožne snovi

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

Zdravilo Atorvastatin STADA Arzneimittel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, 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 beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – *multi-drug resistance protein 1*) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko privede do zvišanih plazemskih koncentracij atorvastatina in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, denimo derivati fibrinske kisline in ezetimib (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 privedejo do znatnega zvišanja koncentracij atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične informacije o tem spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola, nekaterih protivirusnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir), in zaviralcev HIV-proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je le mogoče, izogibati. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnih in največjih odmerkov atorvastatina, priporočeno pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte Preglednico 1).

Zmerno močni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko zvišajo plazemske koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1). Pri uporabi eritromicina v kombinaciji s statini so opazili povečano tveganje za miopatijo. Študij o medsebojnem delovanju zdravil, ki bi ovrednotile učinke amiodarona ali verapamila na atorvastatin, ni. Znano je, da tako amiodaron kot verapamil zavirata delovanje CYP3A4, zato bi njuna sočasna uporaba z atorvastatinom lahko privedla do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Kadar atorvastatin uporabljamo skupaj z zmerno močnimi zaviralci CYP3A4, je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnika je priporočljivo ustrezno klinično spremljati po uvedbi zaviralca ali po prilagoditvi njegovih odmerkov.

#### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenza, rifampina, šentjanževke) lahko privede do različnih znižanj plazemskih koncentracij atorvastatina. Zaradi dvojnega mehanizma delovanja rifampina (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje privzema prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) je priporočljiva istočasna (hkratna) uporaba atorvastatina z rifampinom, saj je po dajanju atorvastatina z zamikom, ki je sledilo dajanju rifampina, prišlo do znatnega znižanja plazemskih koncentracij atorvastatina. Vendar pa je učinek rifampina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih neznan, tako da je treba bolnike, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati glede učinkovitosti zdravljenja.

### Zaviralci prenašalcev

Zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu. Oba, ciklosporin in letermovir, sta zaviralca prenašalcev, ki vplivajo na razpoložljivost atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, glikoproteina P (P-gp) in BCRP, kar povzroči povečano sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na izpostavljenost atorvastatinu v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje glede učinkovitosti (glejte Preglednico 1).

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

### Gemfibrozil/derivati fibrinske kisline

Uporaba fibratov brez drugih zdravil je občasno povezana z neželenimi dogodki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je za doseg cilja zdravljenja treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina, takšne bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

### Ezetimib

Uporaba samega ezetimiba je povezana z neželenimi dogodki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina poveča. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.

### Holestipol

Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so bile znižane (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74), kadar so holestipol uporabljali sočasno z atorvastatinom. Vendar pa je bilo delovanje na lipide pri sočasni uporabi atorvastatina in holestipola večje v primerjavi z dajanjem enega ali drugega zdravila samega.

### Fusidna kislina

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

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

### Kolhicin

Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso opravili, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije. Zato je ob sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina potrebna previdnost.

### *Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila*

#### Digoksin

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli večkratne odmerke digoksina in 10 mg atorvastatina, so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo zvišale. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je imelo za posledico zvišane plazemske koncentracije noretindrona in etinilestradiola.

### Varfarin

V klinični študiji z bolniki, ki so se kronično zdravili z varfarinom, je imela sočasna uporaba 80 mg atorvastatina dnevno v prvih štirih dneh uporabe za posledico majhno zmanjšanje protrombinskega časa, za približno 1,7 sekunde. Po 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom se je vrednost protrombinskega časa normalizirala. Čeprav so le v zelo redkih primerih poročali o klinično pomembnem antikoagulantnem medsebojnem delovanju, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, določiti protrombinski čas pred začetkom uporabe atorvastatina, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v zgodnjem obdobju zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko smo dokumentirali stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v časovnih presledkih, ki so tudi sicer priporočeni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulantmi. Če odmerek atorvastatina spremenimo ali če atorvastatin ukinemo, je treba celoten postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z atorvastatinom, vendar pa ne jemljejo antikoagulantov, niso opazili krvavitev ali sprememb 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.

### Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

#### Preglednica 1: Medsebojno delovanje sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinično priporočilo <sup>#</sup>
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).
tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4	V primerih, ko je potrebno sočasno dajanje z atorvastatinom, dnevni odmerek ne sme biti večji kot 10 mg. Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
telaprevir 750 mg na 8 ur, 10 dni	20 mg, enkrat na dan	7,9	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalni odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7	
lopinavir 400 mg dvakrat na dan/ ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9	V primerih, ko je potrebno sočasno dajanje z atorvastatinom, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 20 mg, je priporočljivo 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 dneva 5–7, povečan do 400 mg dvakrat na dan na dan 8), od dneva 4–18, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9	V primerih ko je potrebno sočasno odmerjanje z atorvastatinom, so priporočeni nižji vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
darunavir 300 mg dvakrat na dan/ ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	3,4	
itrakonazol 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 1.400 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 1.250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,74	Ni posebnega priporočila.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	1,37	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,51	Po uvedbi ali po prilagoditvi odmerka diltiazema, je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,33	Manjši največji odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	1,18	Ni posebnega priporočila.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 2 tedna	1,00	Ni posebnega priporočila.

holestipol 10 g dvakrat na dan, 24 tednov	40 mg enkrat na dan, 8 tednov	0,74**	Ni posebnega priporočila.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 17 dni	10 mg enkrat na dan, 15 dni	0,66	Ni posebnega priporočila.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnega priporočila.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	1,12	Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je priporočljivo istočasno dajanje atorvastatina z rifampinom ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkratni odmerek	0,20	
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,35	Manjši začetni odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,03	Manjši začetni odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni	40 mg enkratni odmerek	2,3	Manjši začetni odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov. Odmerek atorvastatina med sočasno uporabo z boceprevirjem ne sme biti večji od dnevnega odmerka 20 mg.

& Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljano zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

# Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

\* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavira CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Vnos enega 240-mililitrskega kozarca grenivkega soka je povzročil tudi 20,4-odstotno zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l v 5 dneh) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatina in presnovkov) zaviralcev reduktaze HMG CoA za 1,3-krat.

\*\* Razmerje na podlagi enega vzorca, odvzetega 8–16 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>	Klinično priporočilo
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 kontraceptiv enkrat na dan, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnega priporočila.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	* fenazon, 600 mg enkratni odmerek	1,03	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkratni odmerek	tipranavir 500 mg, dvakrat na dan/ritonavir 200 mg, dvakrat na dan, 7 dni	1,08	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1.400 mg, dvakrat na dan, 14 dni	0,73	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 700 mg, dvakrat na dan/ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,99	Ni posebnega priporočila.

& Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljano zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

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

#### 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

Atorvastatin je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost zdravila med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Nadzorovanih kliničnih preskušanj pri nosečnicah niso izvedli. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnic z atorvastatinom lahko zmanjša raven mevalonata, ki je predhodnik biosinteze holesterola, pri plodu. Ateroskleroza je kronični proces in običajno ima prekinitvev zdravljenja z zdravili za zmanjšanje koncentracije lipidov med nosečnostjo le malo vpliva na dolgoročno tveganje povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zaradi teh razlogov se atorvastatina ne sme uporabljati pri nosečnicah, ženskah, ki poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z atorvastatinom je potrebno v času nosečnosti ali dokler ni ugotovljeno, da ženska ni noseča, začasno prekiniti (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku

(glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti za pojav resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo atorvastatin, ne smejo dobiti svojih otrok (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da atorvastatin ni vplival na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

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

Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Analiza podatkovne baze s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj atorvastatina pri 16.066 bolnikih (8.755 zdravljenih z atorvastatinom in 7.311 s placebom), zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov, zdravljenje z atorvastatinom prekinilo 5,2 % bolnikov v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Naslednja tabela prikazuje profil neželenih učinkov atorvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: nazofaringitis

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija

#### Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije

Zelo redki: anafilaksija

#### Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hiperglikemija

Občasni: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

#### Psihiatrične motnje

Občasni: nočne more, nespečnost

#### Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezija, hipostezijska, dizgevzijska, amnezija

Redki: periferna nevropatija

#### Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid

Redki: motnje vida

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

Zelo redki: izguba sluha

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

#### Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska

Občasni: bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, kolcanje, pankreatitis

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: hepatitis

Redki: holestaza

Zelo redki: odpoved jeter

#### Bolezni kože in podkožja

Občasni: urtikarija, kožni izpuščaj, pruritus, alopecija

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

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgijska bolečina v okončini, mišični krči, otekanje sklepov, bolečine v hrbtu

Občasni: bolečina v vratu, utrujenost mišic

Redki: miopatijska, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišice, tendinopatija, občasno z zapletom pretrganja tetive

Zelo redki: lupusu podoben sindrom

Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatijska (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: nenormalni izvidi preiskave delovanja jeter, povečanje vrednosti kreatin kinaze v krvi

Občasni: pozitiven izvid prisotnosti belih krvnih celic v urinu

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze so tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročali o povečanju vrednosti serumskih transaminaz. Te spremembe so ponavadi blage in prehodne ter ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Klinično pomembno povečanje vrednosti (> 3-kratna zgornja normalna meja) serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so uporabljali atorvastatin. Povečanja so bila povezana z velikostjo odmerka in reverzibilna pri vseh bolnikih.

Povečanje vrednosti CK, ki je preseгло 3-kratno zgornjo normalno mejo, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, kar je podobno kot v kliničnih preskušanjih z drugimi zaviralci HMG-CoA reduktaze. Povečanje vrednosti nad 10-kratno zgornjo normalno mejo se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, ki so prejeli atorvastatin, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri obeh skupinah, ne glede na oceno vzročnosti, so bile okužbe. V 3-letnem preskušanju, na podlagi ocene splošne zrelosti in razvoja, ocene stopnje po Tannerju ter meritve višine

in telesne mase, niso opazili nobenega klinično pomembnega učinka na rast in spolno dozorevanje. Pri pediatričnih bolnikih je bil varnostni profil in profil prenašanja zdravila podoben poznanemu varnostnemu profilu atorvastatina pri odraslih bolnikih.

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila vključuje podatke o varnosti za 520 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin. Od tega je bilo 7 bolnikov mlajših od 6 let, 121 bolnikov je bilo starih od 6 do 9 let in 392 bolnikov od 10 do 17 let. Na podlagi razpoložljivih podatkov so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih podobni kot pri odraslih.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, 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](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje z atorvastatinom ni. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti zahtevane podpirne ukrepe. Narediti je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in nadzorovati serumske ravni CK. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala očistek atorvastatina.

## **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 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 vgradijo trigliceride in holesterol v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL in se razgradijo predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

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

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število LDL delcev. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih LDL delcev. Atorvastatin učinkovito zmanjša koncentracijo LDL-H pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, to je v populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V študiji odvisnosti odziva od odmerka je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celokupnega-H (za 30–46 %), LDL-H (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %) obenem pa različno močno povečal koncentracijo holesterola HDL in apolipoproteina A1. To velja tako za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, kot za tiste z nefamiliarno hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki z od insulina neodvisno sladkorno boleznijo.

Zmanjšanje vrednosti celokupnega holesterola, LDL-H in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

#### Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V multicentrično 8-tedensko odprto študijo sočutne uporabe z možnim podaljšanim obdobjem spremenljivega trajanja je bilo vključenih 335 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih ugotovili homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo povprečno zmanjšanje LDL-H za 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 zmanjšanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega zmanjšanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno ateroskleroza. 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) ateroskleroza ni napredovala.

Mediani odstotek spremembe celotnega volumna ateroma (ki je bil v študiji primarno merilo) od izhodišča je bil v skupini z atorvastatinom – 0,4 % (p = 0,98) in v skupini s pravastatinom + 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 zmanjšanja lipidov na srčno-žilne opazovane dogodke (tj. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini z atorvastatinom se je holesterol LDL z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) zmanjšal na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), v skupini s pravastatinom 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 zmanjšal povprečni celokupni holesterol 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 povečal povprečni holesterol HDL za 2,9 % (pravastatin: + 5,6 %, p = NZ). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju zmanjšal za 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Rezultate študije so dobili z odmerkom 80 mg, zato jih ni mogoče ekstrapolirati na manjše odmerke.

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

Učinek intenzivnega zmanjšanja lipidov na glavne srčno-žilne opazovane dogodke v tej študiji ni bil raziskan. Zato je klinični pomen rezultatov teh preiskav glede na primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov neznan.

#### Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1.538; placebo n = 1.548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina pektoris) ovrednotili zdravljenje z 80 mg atorvastatina. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z 80 mg atorvastatina na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi katerega koli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pektoris 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 pektoris 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 nadzorovani študiji ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Bolniki so bili hipertenzivni, stari od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pektoris in so imeli koncentracijo trigliceridov  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol: HDL  $> 6$ , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možgansko-žilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG-ja ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja visoko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnimi zdravili (režim je temeljil na amlodipinu ali atenololu) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5.168), bodisi s placebom (n = 5.137).

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 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 povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta; CHD = koronarna srčna bolezen; 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 na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostnost dogodkov v podskupini žensk manjša. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno zdravljenje. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (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-žilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ki je vključevalo bolnike z diabetesom tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze srčno-žilne bolezni ter s koncentracijo LDL-H  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). 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 ( $n = 1.428$ ), bodisi s placebom ( $n = 1.410$ ); povprečno 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, 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 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 povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; 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-H. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo umrljivosti (82 smrti v skupini s placebom v primerjavi z 61 smrtmi 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. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 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 je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol

LDL je bil 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 v odmerku 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek, možgansko kap s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida, za 15 % (razmerje tveganja: 0,85; 95-odstotni IZ: 0,72–1,00;  $p = 0,05$  ali 0,84; 95-odstotni IZ: 0,71–0,99;  $p = 0,03$  po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2.365) in med prejemniki placeba 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 (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) in povečal pojavnost hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 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-odstotni 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-odstotni IZ: 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in z 4/701 za placebo, razmerje tveganja: 4,99; 95-odstotni 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 tveganj: 0,76; 95-odstotni IZ: 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap 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 z atorvastatinom 15,6-odstotna (7/45) v primerjavi z 10,4-odstotno (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9-odstotna (77/708) in s placebom 9,1-odstotna (64/701).

#### Pediatrična populacija

##### Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih od 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 žvečljivi tableti in za skupino B 10 mg na dan v obliki tablete. Odmerek atorvastatina je bilo dovoljeno podvojiti, če preiskovanec 4. teden ni dosegel ciljne vrednosti LDL-H  $< 3,35$  mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne vrednosti LDL-H, trigliceridov, 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. Povprečni odstotek zmanjšanja vrednosti lipidov je bil v obeh skupinah podoben, 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 sprememba od izhodiščne vrednosti 40-odstotna za LDL in 30-odstotna za trigliceride.

V drugo odprto preskušanje z eno skupino so vključili 271 dečkov in deklic s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (HeFH - *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*), starih 6–15 let, ki so

prejemali atorvastatin največ tri leta. Pogoja za vključitev v preskušanje sta bila potrjena heterozigotna familiarna hiperholesterolemija in izhodiščna koncentracija holesterola LDL  $\geq 4$  mmol/l (približno 152 mg/dl). Preskušanje je vključevalo 139 otrok z razvojno stopnjo 1 po Tannerju (praviloma starih 6–10 let). Pri otrocih, mlajših od 10 let, je bil začetni odmerek atorvastatina 5 mg v obliki žvečljive tablete, enkrat na dan. Pri otrocih, starih 10 let in več, je bil začetni odmerek atorvastatina 10 mg, enkrat na dan. Vsem otrokom so lahko prilagajali odmerek, dokler niso dosegli ciljne vrednosti holesterola LDL  $< 3,35$  mmol/l. Pri otrocih, starih 6–9 let, je bil povprečni tehtani (ponderiran) odmerek 19,6 mg, pri otrocih, starih 10 let in več, pa 23,9 mg.

Povprečna ( $\pm$  SD) izhodiščna vrednost holesterola LDL je bila 6,12 (1,26) mmol/l, kar je bilo približno 233 (48) mg/dl. Za končne rezultate glejte preglednico 3 spodaj.

Podatki so bili skladni z odsotnostjo učinka zdravila na kateregakoli izmed parametrov rasti in razvoja (tj. višino, telesno maso, ITM, stopnjo po Tannerju, raziskovalčevo oceno splošne zrelosti in razvoja) pri pediatričnih in adolescentnih preskušancih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, ki so prejemali atorvastatin v 3-letnem preskušanju. Ob posameznih obiskih niso ugotovili nobenega učinka zdravila na višino, telesno maso in ITM glede na starost ali spol.

Preglednica 3: Učinki atorvastatina na zniževanje ravni lipidov pri adolescentnih dečkih in deklicah s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (mmol/l)

Časovna točka	N	celokupni holesterol (SD)	holesterol LDL (SD)	holesterol HDL (SD)	trigliceridi (SD)	apolipoprotein B (SD) <sup>#</sup>
Izhodišče	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)***

»36. mesec/ET« vključuje podatke zadnjega obiska za preskušance, ki so sodelovanje v preskušanju zaključili pred načrtovano 36-mesečno časovno točko, in podatke za preskušance, ki so sodelovali vseh 36 mesecev »\*« = vrednost N po 30 mesecih za ta parameter je bila 207; »\*\*« = Vrednost N ob izhodišču za ta parameter je bila 270; »\*\*\*« = Vrednost N po 36. mesecih/ET za ta parameter je bila 243; »#« = g/l za apolioprotein B.

#### *Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija pri pediatričnih bolnikih, starih od 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 familiarno 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, potem pa 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 celokupnega holesterola, LDL-H, trigliceridov in apolioproteina B. Med 26-tedensko dvojno slepo fazo je bila povprečna dosežena vrednost LDL-H 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 zmanjšanje vrednosti LDL-H (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 prejemali atorvastatin v odmerku, prilagojenemu glede na odziv (nekateri preiskovanci so dobili 80 mg atorvastatina na dan). Študija je trajala 3 leta: vrednost LDL-H se je zmanjšala za 36 %.

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je  $\geq 98$ -odstotno 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 zavirajo HMG-CoA reduktazo *in vitro* 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 pa se predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni 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 glikoprotein P (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

### Posebne populacije

#### Starejši

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim 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 familiarno 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 sopspremenljivka 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 zmanjšanja koncentracij LDL-H in trigliceridov.

#### 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). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravlila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

#### Bolniki z okvaro ledvic

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

#### Bolniki z okvaro jeter

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

#### Polimorfizem SLCO1B1

Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan z 2,4-kratno večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT).

Genetska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možne posledice na učinkovitost so neznane.

### **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 velikih odmerkih pri miših (od 6- do 11-krat večji dosežen  $AUC_{(0-24\text{ h})}$ ), kot pa pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku) povzročil 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 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 med izpostavljenostjo 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 ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
uprašena celuloza  
kalcijev karbonat  
predgelirani škrob  
hipromeloza

premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
makrogol  
titanov dioksid (E171)  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

OPA/Al/PVC-Al pretisni omoti vsebujejo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (pretisni omoti za bolnišnično pakiranje), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 in 500 filmsko obloženih tablet.

*ali*

OPA/Al/PVC-Al pretisni omoti vsebujejo 4x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1 (pretisni omoti za bolnišnično pakiranje), 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1, 112x1, 120x1, 180x1 in 500x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/16/02162/001-108

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

Datum prve odobritve: 23. 5. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 8. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 7. 2021