

1. IME ZDRAVILA

Atorvastatin Miklich 30 mg filmsko obložene tablete
Atorvastatin Miklich 60 mg filmsko obložene tablete
Atorvastatin Miklich 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Atorvastatin Miklich 30 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata.

Atorvastatin Miklich 60 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata.

Atorvastatin Miklich 80 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki kalcijevega atorvastatinata.

Pomožna snov:

	30 mg tablete	60 mg tablete	80 mg tablete
laktoza monohidrat (mg/tableto)	175 mg	350 mg	467 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

30 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, premer tablet je 9 mm.

60 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete, velike 16 mm x 8,5 mm.

80 mg tablete: bele do skoraj bele, v obliki kapsule, izbočene filmsko obložene tablete, velike 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Atorvastatin Miklich je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega skupnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 10 let, s primarno hiperholesterolemijo, vključno z družinsko 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 Miklich je indicirano tudi za znižanje zvišanega skupnega holesterola in holesterola LDL pri odraslih s homozigotno obliko družinske hiperholesterolemije kot dodatek k drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, pri katerih so ocenili, da obstaja veliko tveganje za

prvi srčno-žilni dogodek (glejte poglavje 5.1), in kot dodatek pri obvladovanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atorvastatin Miklich je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati med zdravljenjem.

Odmerek je treba določiti vsakemu posamezniku glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagajati 4 tedne 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 zdravila Atorvastatin Miklich enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se po navadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Atorvastatin Miklich na dan. Odmere je treba določiti posamezno in jih prilagajati vsake 4 tedne do odmerka 40 mg na dan. Potem je mogoče odmerek povečati do največ 80 mg na dan ali pa atorvastatin v odmerku po 40 mg uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na voljo so 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 kot dodatek k drugim oblikam terapevtskega zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali kadar te niso na voljo.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

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

Ledvična okvara

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba zdravilo Atorvastatin Miklich uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Atorvastatin Miklich je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših

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

Pediatrična uporaba

Hiperholesterolemija

Otroke in mladostnike smejo zdraviti samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno spremljati, saj se le tako lahko oceni napredek.

Za bolnike, stare 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan s prilagajanjem do 20 mg na dan. Pri prilagajanju je treba upoštevati posameznikov odziv in prenašanje zdravila. Informacije o varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli več kot 20 mg na dan, kar ustreza približno 0,5 mg/kg, so omejene.

Z zdravljenjem otrok, starih od 6 do 10 let, so izkušnje omejene (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje bolnikov, mlajših od 10 let.

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Atorvastatin Miklich je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnenim trajnim zvišanjem ravni transaminaz v serumu, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM)
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati. Potrebne so, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na jetrno okvaro. Bolnike s povečanimi ravnmi transaminaz je treba spremljati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če povečanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno ZNM, traja, je odmerek zdravila Atorvastatin Miklich priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Atorvastatin Miklich je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki pijejo veliko alkohola in/ali imajo anamnezo jetrne bolezni.

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 med

tveganjem in koristjo uporabe 80-mg odmerka atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in 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 reduktaze 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A (HMG-CoA) lahko tudi atorvastatin redko prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo. Ta je lahko smrtno nevarna, zanjo pa sta značilni mioglobinemija (izrazito zvišanje ravni kreatin kinaze (CK) na več kot 10-kratno ZNM) in mioglobinurija, ki lahko povzroči ledvično odpoved.

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Raven CK je treba pred začetkom zdravljenja določiti pri:

- ledvični okvari
- hipotiroidizmu
- osebni ali družinski anamnezi podedovanih mišičnih bolezni
- toksičnih učinkih statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- jetrnih boleznih in/ali čezmernem pitju alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (več kot 70 let), pri katerih je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo
- v primerih, ko lahko pride do zvišanja nivoja v plazmi, kot so medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5) ali posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2)

V takih primerih je treba tveganje za zdravljenje pretehtati v primerjavi z možno koristjo ter bolnika klinično spremljati.

Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (več kot znaša 5-kratna ZNM), zdravljenja ne začnemo.

Merjenje ravni kreatin kinaze

Raven CK se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za njeno zvišanje, kajti v takšnem primeru je interpretacija ravni oteženo. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (več kot 5-kratna ZNM), jo je treba 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 povišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti raven CK. Če je pomembno povečana (več kot 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK manjša ali enaka 5-kratni ZNM.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem spremljanju.
- Če se pojavi klinično pomembno povečanje ravni CK (več kot 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če se atorvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so npr. močni zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) ali zaviralci prenašalca (ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze, kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, eritromicina, niacina in ezetimiba. Če je mogoče, je treba razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravili, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo zmanjšati največji odmerek atorvastatina. Dodatno se pri močnih zaviralcih CYP3A4 priporoča manjši začetni odmerek atorvastatina in se te bolnike ustrezno klinično spremlja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atorvastatina in fusidne kisline ni priporočljiva, zato lahko med zdravljenjem s fusidno kislino razmislimo o začasni prekinitvi uporabe atorvastatina (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezn 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 povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom ukiniti.

Uporaba pri otrocih

Varnost za razvoj pri pediatrični populaciji ni ugotovljena (glejte poglavje 4.8).

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Atorvastatin Miklich vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 in je substrat za prenašalce, npr. za prenašalca jetnega privzema OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalcev, lahko privede do povečanih koncentracij atorvastatina v plazmi in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki imajo zmožnost za povzročanje miopatije, denimo derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične informacije spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je mogoče, izogibati. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnih in največjih odmerkov atorvastatina, priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnika (glejte Preglednico 1).

Zmerno močni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracije atorvastatina v plazmi (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 povečala izpostavljenost atorvastatinu. Kadar atorvastatin uporabljamo skupaj z zmerno močnimi zaviralci CYP3A4, je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina, priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnika je priporočljivo ustrezno klinično spremljati po začetku dajanja zaviralca ali po prilagoditvi odmerkov.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina in induktorjev citokroma P4503A (npr. efavirenza, rifampicina, šentjanževke) lahko privede do različnih zmanjšanj koncentracije atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma delovanja rifampicina (indukcija citokroma P4503A in zaviranje privzema prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) se priporoča sočasna uporaba atorvastatina z rifampicinom, saj je, kadar so dajali atorvastatin z zamikom po zaužitju rifampicina, prišlo do pomembnega zmanjšanja koncentracij atorvastatina v plazmi. Ker učinek rifampicina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan, ga je treba pri bolniku, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati.

Zaviralci prenašalca

Zaviralci prenašalcev (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatina (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerke in klinično spremljati učinkovitost (glejte Preglednico 1).

Gemfibrozil in derivati fibrinske kisline

Uporaba fibratov brez drugih zdravil občasno povezujejo z neželenimi učinki 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 treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina, ki še doseže terapevtski učinek in bolnike je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Jemanje samega ezetimiba je občasno povezano z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasnem jemanju derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.

Holestipol

Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi so bile zmanjšane (za približno 25 %), kadar so bolniki sočasno z atorvastatinom jemali holestipol. Vendar je bil učinek na lipide pri sočasnem jemanju atorvastatina in holestipola večji kot takrat, ko so enega ali drugega bolniku dajali samega.

Fusidna kislina

Študij o medsebojnem delovanju atorvastatina in fusidne kisline ni. Kot pri drugih statinih so v okviru izkušenj med trženjem pri sočasnem jemanju atorvastatina in fusidne kisline poročali o neželenih učinkih na mišice, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Bolnike je treba skrbno spremljati in morda začasno prekiniti zdravljenje z atorvastatinom.

Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Digoksin

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

Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je povečalo koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji z bolniki, ki so se kronično zdravili z varfarinom, je sočasna uporaba 80 mg atorvastatina na dan v prvih 4 dneh povzročila majhno zmanjšanje protrombinskega časa, približno za 1,7 sekunde. Po 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom se je vrednost protrombinskega časa normalizirala. Čeprav je bilo klinično pomembno antikoagulantno medsebojno delovanje opaženo le v izjemno redkih primerih, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, pred začetkom uporabe atorvastatina izmeriti protrombinski čas, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v začetnih fazah zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko se protrombinski čas stabilizira, se ga lahko spremlja v presledkih, ki so priporočeni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulantami. Če se odmerek atorvastatina spremeni 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.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
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-krat ↑	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, odmerek ne sme biti večji kot 10 mg na dan. Priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
ciklosporin 5,2 mg/kg na dan, vzdrževani odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7-krat ↑	
lopinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9-krat ↑	
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,4-krat ↑	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 20 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
sakvinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir (300 mg dvakrat na dan od dneva 5–7, povečati do 400 mg dvakrat na dan na dan 8), od dneva 5–18, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9-krat ↑	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki

darunavir 300 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	3,3-krat ↑	so večji kot 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
itrakonazol 200 mg enkrat na dan, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3-krat ↑	
fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,5-krat ↑	
fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3-krat ↑	
nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,7-krat ↑ [^]	Ni posebnega priporočila.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	37 % ↑	Sočasno jemanje atorvastatina in pitje grenivkega soka ni priporočeno.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	51 % ↑	Po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka diltiazema je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	33 % ↑ [^]	Manjši največji odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	18 % ↑	Ni posebnega priporočila.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	manj kot 1 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	35 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	41 % ↓	Ni posebnega priporočila.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	30 % ↑	Če se sočasni uporabi atorvastatina in rifampicina ne da izogniti, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkratni odmerek	80 % ↓	
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	35 % ↑	Nižji začetni odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Nižji začetni odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.

[&] Podatki so podani kot x-kratna sprememba enostavnega razmerja med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (1-krat = ni spremembe). Podatki so izraženi v % spremembe, predstavljajo % spremembe glede na uporabo samega atorvastatina (0 % = ni spremembe); AUC – Area Under Curve

[#] Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

^{*} Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavira CYP3A4 in lahko poveča koncentracijo zdravil v plazmi, ki se presnavljajo s CYP3A4. Vnos 240 ml grenivkega soka je povzročil tudi 20,4-odstotno

zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l v 5 dneh) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnosti (atorvastatina in presnovkov).

^ Skupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.
Povečanje je prikazano kot "↑", zmanjšanje kot "↓"

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg enkrat na dan, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni	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 - etinlestradiol 35 µg	28 % ↑ 19 % ↑	Ni posebnega priporočila.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	fenazon, 600 mg enkratni odmerek*	3 % ↑	Ni posebnega priporočila.

[&] Podatki, izraženi v % spremembe, predstavljajo % spremembe glede na jemanje samega atorvastatina (0 % = ni spremembe).

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

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

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.

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 Atorvastatin Miklich je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost jemanja zdravila med nosečnostjo ni dokazana. Z nosečnicami ni bilo opravljeno nobeno kontrolirano klinično preizkušanje. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Zaradi teh razlogov se zdravilo Atorvastatin Miklich ne sme uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah, ki nameravajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Atorvastatin Miklich je treba začasno prekiniti med nosečnostjo ali dokler nosečnost ni potrjena (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 4.3). Ker lahko pride do resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Atorvastatin Miklich, ne smejo dojiti 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 moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Atorvastatin Miklich ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Analiza podatkovne baze s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanj atorvastatina pri 16066 bolnikih (8755 jih je dobivalo atorvastatin in 7311 placebo), zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, in 4,0 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Neželeni učinki atorvastatina so prikazani na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav in obsežnih izkušenj v obdobju trženja.

Ocenjena pogostost neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosto: nazofaringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije

Zelo redko: anafilaksija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hiperglikemija

Občasno: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

Psihiatrične motnje

Občasno: nočne more, nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol

Občasno: omotica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija

Redko: periferna nevropatija

Očesne bolezni

Občasno: zamegljen vid

Redko: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Zelo redko: izguba sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzeja, driska

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasno: hepatitis

Redko: holestaza

Zelo redko: jetrna odpoved

Bolezni kože in podkožja

Občasno: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

Redko: angionevrotični edem, bulozni izpuščaji (vključno z multifornim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični krči, oteklost sklepov, bolečine v hrbtu

Občasno: bolečina v vratu, utrujenost mišic

Redko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, občasno z zapletom pretrganja tetive

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: ginekomastija

Splošne težave

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

Preiskave

Pogosto: nenormalen test jetrnega delovanja, zvišanje kreatin kinaze v krvi

Občasno: pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

Tako kot pri zdravljenju z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA tudi pri zdravljenju z atorvastatinom so poročali o zvišani ravni transaminaz v serumu. Te spremembe so po navadi blage in prehodne in zdravljenja zaradi njih ni treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje ravni transaminaz v serumu (več kot 3-kratna ZNM) se je pojavilo pri 0,8% bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

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

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- spolna disfunkcija,
- depresija,

- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila vključuje podatke o varnosti za 249 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin. Od tega je bilo 7 bolnikov mlajših od 6 let, 14 bolnikov je bilo starih od 6 do 9 let in 228 bolnikov od 10 do 17 let.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu

Preiskave

Pogosti: zvišanje alanin aminotransferaze, zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju atorvastatina ni. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Narediti je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in spremljati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin obsežno veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Atorvastatin je selektivni kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetra trigliceride in holesterol vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu, tako da zavira reduktazo HMG-CoA in posledično zavira biosintezo holesterola v jetrih. Poveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem privzem in razgradnjo LDL.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se po navadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

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

Znižanje skupnega holesterola, holesterola LDL 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 spremenljivim podaljšanim obdobjem je bilo vključenih 355 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih ugotovili, da so oboleli za homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih so ugotovili povprečno 20-odstotno znižanje holesterola LDL. Bolniki so jemali do 80 mg atorvastatina na dan.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo naredili preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom (IVUZ) med angiografijo z njo ocenili učinek intenzivnega znižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega znižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom so v tem randomiziranem dvojno slepem, multicentričnem kontroliranem kliničnem preizkušanju naredili pri 502 bolnikih, in sicer na začetku in po 18 mesecih. V skupini, ki je jemala atorvastatin (n = 253), ateroskleroza ni napredovala.

Mediani odstotek spremembe celotnega volumna ateroma (ki je bil v študiji primarno merilo) glede na izhodišče je bil v skupini, ki je jemala atorvastatin, -0,4 % (p = 0,98), v skupini, ki je jemala pravastatin, pa +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 znižanja lipidov na opazovane srčno-žilne dogodke (potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1538; placebo n = 1548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z 80 mg atorvastatina. Zdravljenje so začeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Jemanje 80 mg atorvastatina na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli 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 niso bili statistično pomembni (skupaj: 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, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pectoris, koncentracija trigliceridov pa je bila manj kot ali enaka 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost 55 let ali več, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje med skupnim holesterolom in holesterolom HDL več kot 6, periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG-ja ali proteinurijo oziroma albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) in z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5168) ali s placebom (n = 5137).

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (v %)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (v %)	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

¹ 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 pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili 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 terapijo. 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 kontroliranim preizkušanjem CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevalo bolnike, ki imajo od insulina neodvisno sladkorno bolezen, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčno-žilne bolezni, s koncentracijo holesterola LDL manj kot ali enako 4,14 mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov manj kot ali enako 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzijo, kajenje med preizkušanjem, retinopatijao mikroalbuminurijo ali makroalbuminurijo.

Bolnike so zdravili bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n = 1428$) bodisi s placebom ($n = 1410$); 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 ¹ (%)	vrednost p
pomembni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom ali 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 ali brez njega, nemi MI)	42	38 v primerjavi s 64	1,9	0,0070
možganske kapi (s smrtnim izidom ali brez njega)	48	21 v primerjavi z 39	1,3	0,0163

¹ 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

Dokazov o tem, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, ni bilo. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini, ki je jemala placebo in 61 smrti v skupini, ki je jemala atorvastatin, $p = 0,0592$).

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 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, starih 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 med zdravljenjem z atorvastatinom 1,9 mmol/l (73 mg/dl) in med zdravljenjem s placebom 3,3 mmol/l (129 mg/dl). 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).

Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1-odstotna (216/2365) in med prejemniki placeba 8,9-odstotna (211/2366).

Post hoc analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2365; 9,2 % v primerjavi z 274/2366; 11,6 %; $p = 0,01$) in povečal incidenco 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-odstotni IZ 0,84–19,57) in tveganje za ishemično možgansko kap 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 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 tveganja 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 v skupini, ki je jemala atorvastatin, 15,6-odstotna (7/45) in v primerjavi s placebo skupino 10,4-odstotna (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov v skupini, ki je jemala atorvastatin, 10,9-odstotna (77/708) in v placebo skupini 9,1-odstotna (64/701).

Pediatrična populacija

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

Pri otrocih in mladostnikih z genetsko potrjeno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodišnim holesterolom LDL 4 mmol/l ali več 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 2 ali več po Tannerju.

Začetni odmerek atorvastatina je bil v skupini A 5 mg na dan v obliki žvečljive tablete in za skupino B 10 mg na dan v obliki tablete. Odmerek atorvastatina je bilo dovoljeno podvojiti, če preiskovanec 4. teden ni dosegel ciljne ravni holesterola LDL manj kot 3,35 mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne ravni holesterola LDL, 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. Povprečno odstotno zmanjšanje ravni lipidov je bilo v obeh skupinah podobno, ne glede na to, ali so preiskovanci ohranili začetni odmerek ali so jim začetni odmerek podvojili. V celotnem razponu izpostavljenosti je bila v povprečju po 8 tednih odstotna sprememba od izhodiščnega LDL 40 % in trigliceridov 30 %.

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

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, ki ji je sledila odprta faza, so 187 fantov in deklet (po nastopu menstruacije), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (FH - *familial hypercholesterolaemia*) 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 več kot 3,36 mmol/l. Atorvastatin je med 26-tedensko dvojno slepo fazo pomembno zmanjšal plazemsko koncentracijo celotnega holesterola, holesterola LDL, trigliceridov in apolipoproteina B. Med 26-tedensko dvojno slepo fazo je bila povprečna dosežena raven holesterola LDL v skupini z atorvastatinom 3,38 mmol/l (razpon: 1,81–6,26 mmol/l) in 5,91 mmol/l (razpon: 3,93–9,96 mmol/l) v skupini s placebom.

Dodatna pediatrična študija atorvastatina v primerjavi s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih od 10 do 18 let, je pokazala, da je atorvastatin (n = 25) po 26 tednih povzročil pomembno znižanje ravni holesterola LDL ($p < 0,05$) v primerjavi s holestipolom (n = 31).

Študija sočutne uporabe pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo (vključno s homozigotno hiperholesterolemijo) je zajela 46 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli atorvastatin v odmerku, prilagojenemu glede na odziv (nekateri preiskovanci so dobili 80 mg atorvastatina na dan). Študija je trajala 3 leta: raven holesterola LDL se je znižala za 36 %.

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve po predložitvi rezultatov študij z atorvastatinom pri otrocih starih od 0 do manj kot 6 let za zdravljenje heterozigotne hiperholesterolemije ter pri otrocih starih od 0 do manj kot 18 let za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, kombinirane (mešane) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije in preprečevanje 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. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Njegova biološka uporabnost je po uporabi filmsko obloženih tablet v primerjavi z raztopino 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12-odstotna, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30-odstotna. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsystemskega očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Na beljakovine v plazmi se ga veže 98 % in več.

Presnova

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Nadaljnja presnova teh produktov je poleg drugih poti tudi glukuronidacija. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG-CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA 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 razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja reduktaze HMG-CoA je zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

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 tistim pri mlajših bolnikih.

Otroci: V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju (n = 15) in stopnjo 2 ali več (n = 24) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo in izhodišnim holesterolom LDL 4 mmol/l ali več enkrat na dan dobivali 5 ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih tablet oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v obliki filmsko obloženih tablet. V modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina je bila edina statistično pomembna sopsremenljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina je bil pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledno znižanje holesterola LDL 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 zdravila na lipide se pri ženskah in moških klinično ne razlikuje.

Ledvična insuficienca: Ledvična bolezen ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Jetrna insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno jetrno boleznijo (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 SLOC1B1: Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec 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-kratno večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možen vpliv na učinkovitost ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 4 testih *in vitro* in 1 testu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega delovanja. Za podgane ni bil karcinogen, pri miših pa so veliki odmerki (na podlagi AUC_{0-24h} od 6- do 11-krat večji od največjega odmerka za človeka) pri samcih povzročili hepatocelularni adenom, 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, pri odmerkih, toksičnih za mater, pa so toksičnost ugotovili pri podganah in kuncih. Preživetje po rojstvu se je zaradi izpostavljenosti samic velikim odmerkom atorvastatina zmanjšalo, razvoj podganjih mladičev pa je bil zakasnel. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Koncentracija atorvastatina v podganjem mleku je bila približno enaka kot v plazmi. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E463)
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat
krosповidon tip A
polisorbat 80
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

Opadry II White 85F28751 vsebuje:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mg in 60 mg: 18 mesecev.
80 mg: 2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Miklich Laboratorios, S.L., Cuevas bajas, s/n - Of.23, Edificio Picasso, 29004 Malaga, Španija

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

Atorvastatin Miklich 30 mg: 5363-I-1176/11
Atorvastatin Miklich 60 mg: 5363-I-1177/11

Atorvastatin Miklich 80 mg: 5363-I-1178/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

1. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 3. 2011