

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35,76 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

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

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 71,52 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

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

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 143,04 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

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

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 286,08 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Torvacard 10 mg filmsko obložena tableta: filmsko obložena tableta je svetlo rumene do rumene barve in ovalne, bikonveksne oblike.

Torvacard 20 mg filmsko obložena tableta: filmsko obložena tableta je rumene do oranžno-rumene barve in ovalne, bikonveksne oblike.

Torvacard 40 mg filmsko obložena tableta: filmsko obložena tableta je oranžno-rumene do rumeno-oranžne barve in ovalne, bikonveksne oblike.

Torvacard 80 mg filmsko obložena tableta: filmsko obložena tableta je rumeno-oranžne barve in ovalne, bikonveksne oblike.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Torvacard je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celokupnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov **pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih vsaj 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 Torvacard je indicirano tudi za znižanje zvišanega celokupnega holesterola in holesterola LDL **pri odraslih** s homozigotno obliko familiarne hiperholesterolemije kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov pri bolnikih, za katere so ocenili, da pri njih obstaja veliko tveganje za prvi srčnožilni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Torvacard je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Torvacard. Odmerjanje je treba določiti posamezno glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

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

Način uporabe

Zdravilo Torvacard je treba zaužiti peroralno. Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov se stanje nadzira z 10 mg zdravila Torvacard enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se ponavadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Torvacard na dan. Odmerke je treba določiti za vsakega bolnika posebej in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Potem je mogoče bodisi povečati 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 samo 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 terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

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

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

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

Uporaba pri starejših

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

Uporaba pri otrocih

Hiperholesterolemija:

Pediatrične bolnike smejo zdraviti samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije. Bolnike je treba redno kontrolirati, da ocenimo napredek.

Za bolnike, stare 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan s prilagajanjem do 20 mg na dan. Prilagajanje je treba pri pediatričnih bolnikih opraviti v skladu s posameznikovim odzivom in prenašanjem. Informacij o varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerke nad 20 mg, kar ustreza približno 0,5 mg/kg, je malo.

Pri otrocih v starosti od 6 do 10 let je izkušenj malo (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje bolnikov, mlajših od 10 let.

Za to populacijo so morda bolj primerne druge farmacevtske oblike/jakosti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Torvacard je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM),
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter 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 jetrne funkcije je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti, če se med

zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno ZNM, traja, je odmerek zdravila Torvacard priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Torvacard je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo anamnezo boleznj jeter.

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

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali prehodni ishemični napad (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco 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 in lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba skrbno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

Učinki na skeletne mišice

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

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost CPK je treba pred začetkom zdravljenja določiti v naslednjih primerih:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj,
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- boleznj jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi,
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- situacije, kjer se lahko pojavi povišanje vrednosti v plazmi, npr. pri interakcijah (glejte poglavje 4.5) in posebnih populacijah vključno z genetskimi podskupinami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje. Če je vrednost CPK izhodiščno zelo visoka (> 5-kratna ZNM), zdravljenja ne smemo začeti.

Merjenje kreatin fosfokinaze

Kreatin fosfokinaze (CPK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CPK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je vrednost CPK izhodiščno zelo visoka (> 5-kratna ZNM), je treba CPK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali

šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba izmeriti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (> 5 -kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CPK ≤ 5 -kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (> 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 je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršna so močni zaviralci CYP3A4 in transportni proteini (npr.: ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, eritromicina, niacina in ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja takšnega sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. V primeru uporabe močnih CYP3A4 zaviralcev, moramo razmisliti o manjšem začetnem odmerku atorvastatina in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atorvastatina in fuzidinske kisline ni priporočljiva, zato je med terapijo z fuzidinsko kislino potrebno razmisliti o začasni ukinitvi atorvastatina (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična uporaba

Varnost pri razvoju pediatrične populacije ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.8).

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

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili izjemoma opisani primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med pojavnimi znaki so lahko dispneja, neproduktiven 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat transportnih beljakovin, npr. prenašalca OATP1B1, ki je odgovoren za privzem v jetrih. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4 ali transportne beljakovine, lahko poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi in tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi med sočasno uporabo atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, npr. z derivati fibrične kisline in ezetimibom (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 vodijo v izrazito zvišanje koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične podatke spodaj). Sočasni uporabi zdravila Torvacard in zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je, če je le možno, treba izogibati. V primerih, kjer se sočasni uporabi naštetih zdravilnih učinkovin z atorvastatinom ni možno izogniti, je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte Preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte Preglednico 1). Med uporabo eritromicina v kombinaciji s statini so opazili večje tveganje za miopatijo. Študije medsebojnega delovanja za oceno učinkov amiodarona ali verapamila na atorvastatin niso bile izvedene. Znano je, da tako verapamil kot amiodaron zavirata delovanje CYP3A4; sočasna uporaba z atorvastatinom lahko poveča izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba med sočasno uporabo z zmernimi zaviralci CYP3A4 razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično nadzorovati. Po uvedbi zaviralca ali prilagoditvah njegovega odmerka je priporočljiv ustrezen klinični nadzor.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampin, šentjanževka) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje prenašalca OATP1B1, ki je odgovoren za privzem v hepatocite) je atorvastatin in rifampin priporočljivo uporabiti hkrati, kajti odložena uporaba atorvastatina po uporabi rifampina je povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Vendar pa učinek rifampina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan; če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike natančno kontrolirati glede učinkovitosti.

Zaviralci transportnih beljakovin

Zaviralci transportnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Vpliv zavrtja prenašalcev, ki so odgovorni za privzem v jetrih, na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično kontroliranje učinkovitosti (glejte Preglednico 1).

Gemfibrozil/ derivati fibrične kisline

Uporaba fibratov samih je občasno povezana z mišičnimi dogodki, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba derivatov fibrične kisline in atorvastatina lahko poveča tveganje teh dogodkov. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina, potreben za doseganje terapevtskega cilja, bolnike pa je treba ustrezno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Uporaba ezetimiba samega je povezana z mišičnimi dogodki, vključno z rabdomiolizo. Zato se lahko med sočasno uporabo ezetimiba in atorvastatina poveča tveganje za te dogodke. Priporočljivo je ustrezno klinično nadziranje bolnikov.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno z zdravilom Torvacard, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje za približno 25%. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila zdravilo Torvacard in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Fusidna kislina

Študije medsebojnega delovanja z atorvastatinom in fusidno kislino niso bile izvedene. Tako kot velja za druge statine, so bili postmarketinško tudi med sočasno uporabo atorvastatina in fusidne kisline opisani mišični dogodki, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Bolnike je treba natančno kontrolirati, primerno je lahko tudi začasno prenehanje zdravljenja z atorvastatinom.

Vpliv atorvastatina na druga sočasna zdravila

Digoksin

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

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba zdravila Torvacard in peroralnih kontraceptivov je zvišala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji bolnikov, ki so prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina 80 mg na dan in varfarina povzročila majhno skrajšanje (za približno 1,7 sekunde) protrombinskega časa v prvih 4 dneh uporabe; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom. Čeprav so bili opisani le zelo redki primeri klinično pomembnih antikoagulantnih medsebojnih delovanj, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulanse, izmeriti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja z atorvastatinom, nato pa ga med začetnim obdobjem zdravljenja kontrolirati dovolj pogosto, da lahko izključimo pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko je protrombinski čas potrjeno stabilen, je mogoče protrombinski čas kontrolirati v presledkih, običajnih za bolnike, zdravljen s kumarinskimi antikoagulansi. V primeru spremembe odmerka atorvastatina ali prekinitve zdravljenja z njim je treba isti postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.

Preglednica 1: Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in shema odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC&	Klinično priporočilo#

Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dni (14. do 21. dan)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	↑ 9,4-kratna	Če je potrebna sočasna uporaba z atorvastatinom, odmerek ne sme preseči 10 mg atorvastatina na dan. Te bolnike je priporočljivo klinično nadzorovati.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg OD 28 dni	↑ 8,7-kratna	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD 4 dni	↑ 5,9-kratna	Če je potrebna sočasna uporaba z atorvastatinom, je priporočljivo uporabiti manjši vzdrževalni odmerek atorvastatina. Med uporabo odmerkov atorvastatina, večjih od 40 mg, je takšne bolnike priporočljivo klinično nadzorovati.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD 8 dni	↑ 4,4-kratna	
Sakvinavir 400 mg BID/ritonavir 300 mg BID od 5. do 7. dne, povečano na 400 mg BID na 8. dan), 5. do 18. dan, 30 minut po uporabi atorvastatina	40 mg OD 4 dni	↑ 3,9-kratna	Če je potrebna sočasna uporaba z atorvastatinom, je priporočljivo uporabiti manjši vzdrževalni odmerek atorvastatina. Med uporabo odmerkov atorvastatina, večjih od 40 mg, je takšne bolnike priporočljivo klinično nadzorovati.
Darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD 4 dni	↑ 3,3-kratna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD e.o.	↑ 3,3-kratna	
Fosamprenavir 1400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD 4 dni	↑ 2,5-kratna	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD 4 dni	↑ 2,3-kratna	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD 28 dni	↑ 1,7-kratna ^	Specifičnega priporočila ni
Grenivkin sok, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37 %	Sočasno pitje velikih količin grenivkinega soka med jemanjem atorvastatina ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51 %	Po uvedbi diltiazema ali prilagoditvi odmerka je takšne bolnike priporočljivo klinično nadzorovati.

Eritromicin 500 mg 4nd, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33 % [^]	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši največji odmerek in kliničen nadzor.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, SD	↑ 18 %	Specifičnega priporočila ni.
Cimetidin 300 mg 4nd, 2 tedna	10 mg OD 4 tedne	↓ manj kot 1 % [^]	Specifičnega priporočila ni.
Antacidna suspenzija magnezijevega in aluminijevega hidroksida, 30 ml 4nd, 2 tedna	10 mg OD 4 tedne	↓ 35 % [^]	Specifičnega priporočila ni.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg 3 dni	↓ 41 %	Specifičnega priporočila ni.
Rifampin 600 mg OD, 7 dni (uporabljen sočasno)	40 mg SD	↑ 30 %	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo atorvastatin in rifampin dati hkrati in potreben je kliničen nadzor.
Rifampin 600 mg OD, 5 dni (odmerka uporabljena ločeno)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35 %	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši začetni odmerek in kliničen nadzor.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3 %	Pri teh bolnikih sta priporočljiva manjši začetni odmerek in kliničen nadzor.

& Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in atorvastatinom samim (tj. 1-kratna = brez spremembe). Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na atorvastatin sam (tj. 0 % = brez spremembe).

Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkinega soka je povzročilo tudi zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi-presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l na dan 5 dni) so povečale AUC atorvastatina (za 2,5-krat) in AUC aktivnih presnovkov atorvastatina.

** Posamezen vzorec, odvzet od 8 do 16 ur po odmerku.

[^] Celotna atorvastatinu enakovredna aktivnost.

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

OD = 1-krat na dan, SD = enkratni odmerek, BID = 2-krat na dan, QID = 4-krat na dan

Preglednica 2: Vpliv atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in shema odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC&	Klinično priporočilo
80 mg OD 10 dni	Digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15 %	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno kontrolirati.
40 mg OD 22 dni	Peroralni kontraceptiv OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Specifičnega priporočila ni.

80 mg OD 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Specifičnega priporočila ni
-----------------	----------------------	-------	-----------------------------

& Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na atorvastatin sam (tj. 0 % = brez spremembe).

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

Povečanje je označeno z “↑”, zmanjšanje z “↓”

OD = 1-krat na dan, SD = enkratni odmerek

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 primerno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Zdravilo Torvacard je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost pri nosečnicah ni ugotovljena. Kontrolirana klinična preskušanja z atorvastatinom pri nosečnicah niso bila izvedena. Opisani so redki primeri prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje matere z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je predhodnik biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kronično dogajanje, zato praviloma velja, da naj bi prekinitev zdravil za zniževanje lipidov med nosečnostjo ne imela pomembnega vpliva na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zaradi teh razlogov ženske, ki so noseče, poskušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, ne smejo uporabljati zdravila Torvacard. Zdravljenje z zdravilom Torvacard je treba prekiniti med nosečnostjo oz. dokler se ne izkaže, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Pri podganah je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti resnih neželenih reakcij ženske, ki jemljejo zdravilo Torvacard, ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliv zdravila na plodnost moškega ali ženske (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Analiza podatkovne baze s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj atorvastatina s podatki o 16.066 bolnikih (8.755 zdravljenih z zdravilom Lipitor in 7.311 s placebom), zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, in 4,0 % tistih, ki so prejeli placebo.

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov atorvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav in obsežnih postmarketinških izkušenj.

V naslednji preglednici so neželeni učinki razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

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 ($< 1/10.000$).

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, povečana telesna masa, anoreksija.

Psihiatrične motnje

Občasni: nočne more, nespečnost.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol.

Občasni: omotica, parestezija, hipestezija, dizgevizija, 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: faringolaringealna bolečina, epistaksa.

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.

Občasni: bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem predelu trebuha, spahovanje, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: hepatitis.

Redki: holestaza.

Zelo redki: odpoved jeter.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija.

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, bolečine v hrbtu.

Občasni: bolečine v vratu, mišična utrujenost.

Redki: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, včasih zapletena s pretrganjem tetive.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: ginekomastija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

Preiskave

Pogosti: nenormalni testi delovanja jeter, zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi.

Občasni: pozitiven izvid na prisotnost belih krvnih celic v urinu.

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

Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

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

Naslednji neželeni učinki so opisani z nekaterimi statini:

- spolna disfunkcija.
- depresija.
- posamični 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 je mogoče pričakovati, da so pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri otrocih enaki kot pri odraslih. Trenutno je malo izkušenj z dolgoročno varnostjo v pediatrični populaciji.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Torvacard ni. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno. Narediti je treba laboratorijske preiskave jetrne funkcije in nadzorovati raven CPK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: 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 zavre reduktazo HMG CoA, s čimer zavre biosintezo holesterola v jetrih. Zveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem privzem LDL v celico in njegovo razgradnjo.

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

V študiji odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celotnega holesterola (za 30-46%), holesterola LDL (za 41-61%), apolipoproteina B (za 34-50%) in trigliceridov (za 14-33%) obenem pa različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A1. To velja tako za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, kot za tiste z nefamiliarno hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za kardiovaskularne dogodke in kardiovaskularno umrljivost. To drži za bolnike s heterozigotno obliko familiarne hiperholesterolemije, nefamiliarno obliko hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Multicentrična 8-tedenska odprta študija sočutne uporabe s fakultativno, različno dolgo podaljšano fazo, je zajela 335 bolnikov, od katerih je bilo za 89 ugotovljeno, da imajo homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 89 bolnikih je bilo približno 20-odstotno. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo med angiografijo uporabili preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom (IVUZ) in z njo ocenili učinek intenzivnega nižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega nižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z IVUZ so v tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem kontroliranem 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 značilni (p = 0,02). V študiji niso raziskovali učinka intenzivnega nižanja lipidov na srčnožilne 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) znižal 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 znižal povprečni celotni 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 zvišal povprečni holesterol HDL za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = NZ). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju znižal 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 nižje odmerke.

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

V tej študiji niso raziskovali vpliva intenzivnega znižanja lipidov na pomembne kardiovaskularne opazovane dogodke. Zato klinični pomen rezultatov tega slikanja za primarno in sekundarno preventivo kardiovaskularnih dogodkov ni znan.

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 atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg dnevno 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 sami niso bili statistično značilni (skupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

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

Preprečevanje srčnožilnih 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 in so imeli koncentracijo

trigliceridov $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčnožilnega tveganja: moški spol, starost ≥ 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 možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi srčnožilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (shema na podlagi amlodipina ali atenolola) 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 ¹ (%)	Vrednost p
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36%	100 v primerjavi s 154	1.1%	0.0005
Skupno število srčnožilnih dogodkov in revaskularizacij	20%	389 v primerjavi s 483	1.9%	0.0008
Skupno število koronarnih dogodkov	29%	178 v primerjavi s 247	1.4%	0.0006

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v medianem obdobju spremljanja 3,3 leta; CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.

Celotna umrljivost in srčnožilna 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 majhna. Celotna umrljivost in srčnožilna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično značilno. 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 srčnožilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom kontroliranim preskušanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevalo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčnožilne bolezni ter s koncentracijo holesterola LDL $\leq 4,14$ 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 ¹ (%)	Vrednost p
Pomembni srčnožilni 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 s 39	1.3%	0.0163

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v medianem 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 holesterola LDL. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z atorvastatinom, $p = 0,0592$).

Ponovna možganska kap

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali prehodni ishemični napad (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. Mediani čas spremljanja je bil 4,9 leta.

Atorvastatin 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95 % IZ, 0,72–1,00; $p = 0,05$ ali 0,84; 95 % IZ, 0,71–0,99; $p = 0,03$ po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2365) in med prejemniki placeba 8,9 % (211/2366).

Post hoc analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) in povečal incidenco 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 % IZ, 0,94–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 1,64, 95 % IZ, 0,27–9,82).

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

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in s placebom 9,1 % (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 ≥ 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 ≥ 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 holesterola LDL $< 3,35$ mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

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

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 menarhe), 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 celotnega holesterola, holesterola LDL, trigliceridov in apolipoproteina B. Med 26-tedensko dvojno slepo fazo je bila povprečna dosežena vrednost holesterola LDL v skupini z atorvastatinom 3,38 mmol/l (razpon: 1,81–6,26 mmol/l), v skupini s placebom pa 5,91 mmol/l (razpon: 3,93–9,96 mmol/l).

Dodatna pediatrična študija atorvastatina v primerjavi s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih od 10 do 18 let, je pokazala, da je atorvastatin (n = 25) po 26 tednih

povzročil pomembno znižanje vrednosti holesterola LDL ($p < 0,05$) v primerjavi s holestipolom ($n = 31$).

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; 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 od 95 do 99%. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12%, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa približno 30%. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetni presnovi prvega prehoda.

Porazdelitev

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

Presnova

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Pediatrični bolniki

V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju ($n = 15$) in stopnjo ≥ 2 ($n = 24$) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL ≥ 4 mmol/l dobivali enkrat na dan 5 ali 10 mg atorvastatina v žvečljivih tabletah oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v filmsko obloženih tabletah. V modelu populacijske farmakokinetike

atorvastatina je bila edina statistično pomembna sospremenljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina je bil pri pediatričnih preiskovancih podoben kot pri odraslih. V celotnem razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledna znižanja 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) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Insuficienca ledvic

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

Insuficienca jeter

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

Polimorfizem SLC1B1: Privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, v jetrih vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLC1B1 obstaja tveganje za večjo izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko poveča tveganje za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo (AUC) atorvastatinu kot pri posameznikih brez te genotipske variante (c.521TT). Ti bolniki imajo lahko tudi genetsko okvarjen prevzem atorvastatina v jetrih. Možne posledice tega za učinkovitost niso znane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V skupini 4 testov *in vitro* in 1 preskusa *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. Atorvastatin se pri podganah ni izkazal za kancerogenega, a pri miših so ob velikih odmerkih (ki so povzročili od 6- do 11-kratno AUC_{0-24h}, doseženo pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka) ugotovili adenome jetrnih celic pri samcih in karcinome jetrnih celic pri samicah.

Izsledki eksperimentalnih študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni bil teratogen, a med uporabo odmerkov, toksičnih za samice-matere, so pri podganah in kuncih ugotovili fetotoksičnost. Če so breje podgane dobivale velike odmerke atorvastatina, je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa zmanjšano. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Pri podganah je koncentracija atorvastatina v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

meglumin
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmezolat
nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

titanov dioksid (E171)

smukec (E553b)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/Al pretisni omot, kartonasta škatla.

Pakiranja: 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o., Dunajska cesta 151, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Torvacard 10 mg filmsko obložene tablete (30 tablet): 5363-I-569/11

Torvacard 10 mg filmsko obložene tablete (90 tablet): 5363-I-570/11

Torvacard 20 mg filmsko obložene tablete (30 tablet): 5363-I-571/11

Torvacard 20 mg filmsko obložene tablete (90 tablet): 5363-I-572/11

Torvacard 40 mg filmsko obložene tablete (30 tablet): 5363-I-573/11

Torvacard 40 mg filmsko obložene tablete (90 tablet): 5363-I-574/11

Torvacard 80 mg filmsko obložene tablete (30 tablet): 5363-I-575/11

Torvacard 80 mg filmsko obložene tablete (90 tablet): 5363-I-576/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.12.2010