

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Atorvastatin Teva 10 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Teva 20 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Teva 40 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Teva 80 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata).

*Pomožne snovi*

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 60,84 mg laktoze monohidrata.  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 121,68 mg laktoze monohidrata.  
Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 243,36 mg laktoze monohidrata.  
Ena 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 486,74 mg laktoze monohidrata.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

- 10 mg: bela do skoraj bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7310« na drugi strani.  
20 mg: bela do skoraj bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7311« na drugi strani.  
40 mg: bela do skoraj bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7312« na drugi strani.  
80 mg: bela do skoraj bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7313« na drugi strani.

**4. KLINIČNI PODATKI****4.1 Terapevtske indikacije***Hiperholesterolemija*

Atorvastatin je indiciran kot dodatek k dieti za znižanje povišanih ravni skupnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih 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.

Atorvastatin je indiciran tudi za znižanje povišanih ravni skupnega holesterola in holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno obliko družinske hiperholesterolemije kot dodatek drugim ukrepom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni ukrepi niso na voljo.

### Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, za katere so ocenili, da pri njih obstaja veliko tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k izboljšanju drugih dejavnikov tveganja.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

Odmerjanje je treba prilagoditi individualno glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Odmerjanje je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat dnevno.

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

### Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov se stanje uredi z 10 mg odmerkom atorvastatina enkrat dnevno. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se ponavadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

### Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg atorvastatina dnevno. Odmerke je treba individualno prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg dnevno. Potem je mogoče povečati odmerek do največ 80 mg dnevno ali pa atorvastatin v odmerku 40 mg uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V študiji sočutne uporabe pri 64 bolnikih so bili za 46 bolnikov na voljo podatki o potrjenih receptorjih LDL. Povprečno znižanje ravni holesterola LDL pri teh 46 bolnikih je bilo približno 21-odstotno. Atorvastatin so uporabili v odmerkih do 80 mg dnevno.

Odmerjanje atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg dnevno. Atorvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti kot dodatek drugim oblikam terapevtskega zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali kadar te niso na voljo.

### Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

V preskušanih primarne preventive so uporabljali odmerek 10 mg dnevno. Za doseganje ravni holesterola LDL, kakršne priporočajo trenutne smernice, bodo morda potrebni večji odmerki.

### Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Bolezen ledvic ne vpliva na koncentracijo atorvastatina v plazmi ali na njegove učinke na lipide. Zato odmerka ni potrebno prilagajati.

### Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

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

Otroke sme zdraviti samo specialist.

Izkušnje z uporabo pri otrocih so omejene na majhno število bolnikov (starih od 4 do 17 let) s hudo dislipidemijo, npr. homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Priporočeni začetni odmerek pri tej populaciji je 10 mg atorvastatina dnevno. Vendar se je omejeno število teh bolnikov zdravilo z odmerki do 80 mg dnevno. Sicer pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso raziskovali odmerkov, večjih od 20 mg dnevno. Varnosti za otrokov razvoj še niso ocenili.

Za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Atorvastatin je kontraindiciran pri bolnikih:

- preobčutljivih za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu;
- z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trajnim povišanjem serumskih vrednosti transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM);
- z miopatijo;
- v obdobju nosečnosti in 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 delovanja jeter je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem (npr. vsakih 6 mesecev). Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti tudi, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okvaro jeter. Bolnike s povišanimi vrednostmi transaminaz je treba nadzorovati, dokler se vrednosti ne normalizirajo. Če povišanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo, traja, se priporoča zmanjšanje odmerka atorvastatina ali ukinitvev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Po zdravljenju s statini so poročali o zmernih (< 3-kratna ZNM) povišanih ravni serumskih transaminaz. Te spremembe, ki so se pojavile kmalu po začetku zdravljenja, so bile pogosto prehodne, niso jih spremljali nikakršni simptomi in zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

Atorvastatin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo anamnezo boleznij jeter.

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

V analizi *post-hoc* podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so nedavno imeli možgansko kap ali prehodni ishemični napad, je bila večja pojavnost hemoragične kapi pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti z 80 mg odmerki atorvastatina, kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Povečano tveganje so še posebej opazili pri bolnikih, ki so prej imeli hemoragično kap ali ki so ob začetku študije imeli lakunarni infarkt. Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli hemoragično kap ali lakunarni infarkt, je razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja z 80 mg odmerkom atorvastatina negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati morebitno tveganje za hemoragično kap (glejte poglavje 5.1).

### Učinki na skeletne mišice

Atorvastatin lahko v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napredujejo v rabdomiolizo – ta je lahko smrtno nevarna, z značilnim izrazitim povišanjem vrednosti kreatin-fosfokinaze (> 10-kratna ZNM) – mioglobinemijo in mioglobinurijo, ki lahko povzročijo odpoved ledvic.

#### *Pred zdravljenjem*

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za rabdomiolizo. Zato je treba pred začetkom zdravljenja s statini določiti vrednost kreatin-fosfokinaze v naslednjih primerih:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dedovanih mišičnih motenj,
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- bolezen jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi,
- pri starejših bolnikih (starejših od 70 let) je treba oceniti, ali je takšno merjenje potrebno, glede na prisotnost drugih dejavnikov tveganja za rabdomiolizo.

V teh primerih je potrebno pretehtati tveganje zdravljenja v primerjavi z možno koristjo ter bolnika klinično spremljati.

Če ima bolnik pomembno povečane izhodiščne vrednosti kreatin-fosfokinaze (več kot 5-krat večje od zgornje normalne meje), se zdravljenje ne sme uvesti.

#### *Merjenje ravni kreatin-fosfokinaze*

Raven kreatin-fosfokinaze se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za povišanje ravni kreatin-fosfokinaze, ker je v tem primeru interpretacija izmerjenih vrednosti otežena. Če so izhodiščne ravni kreatin-fosfokinaze pomembno povišane (več kot 5-krat nad ZNM), je treba raven ponovno izmeriti v roku 5 do 7 dni in potrditi rezultate.

#### *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 izmeriti bolnikove ravni kreatin-fosfokinaze. Če so te ravni pomembno povišane (več kot 5-krat višje od zgornje normalne meje), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če so ravni kreatin-fosfokinaze enake ali manjše od 5-kratne zgornje normalne meje.
- Če simptomi minejo in se raven kreatin-fosfokinaze normalizira, je treba pretehtati možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno povišanje ravni kreatin-fosfokinaze (več kot 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se poveča, če se atorvastatin uporablja sočasno z nekaterimi zdravili, ki lahko povišajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, npr. ciklosporinom, eritromicinom, klaritromicinom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, niacinom, gemfibrozilom, drugimi derivati fibrične kisline ali zaviralci HIV-proteaze. Pri sočasni uporabi z ezetimibom se lahko poveča tudi tveganje za pojav miopatije. Če je to mogoče, je treba namesto teh učinkovin izbrati druga zdravila, ki nimajo interakcij z atorvastatinom. Če je sočasna uporaba teh učinkovin z atorvastatinom nujna, je treba natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pri sočasnem zdravljenju. Za bolnike, ki dobivajo druge učinkovine, ki bi lahko povišale koncentracije atorvastatina v plazmi, se priporoča manjši začetni odmerek atorvastatina. V primeru ciklosporina, klaritromicina in itrakonazola, je treba zmanjšati največji odmerek atorvastatina. Te bolnike je treba natančno klinično

spremljati (glejte poglavje 4.5).

#### Intersticijska pljučna bolezen

Med uporabo nekaterih statinov, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Med prisotnimi znaki so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, učinkovitosti in varnosti niso preučevali z zdravljenjem, daljšim od 52 tednov, in dolgoročni učinki na stanje kardiovaskularnega sistema niso znani.

Učinkov atorvastatina pri otrocih, mlajših od 10 let, in deklicah, ki še niso dobile prve menstruacije, niso raziskali.

Dolgoročni učinki na kognitivni razvoj, rast in dozorevanje v puberteti niso znani.

Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze ali galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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

Pri zdravljenju z zaviralci reduktaze HMG CoA se ob sočasni uporabi ciklosporina, derivatov fibrične kisline, makrolidnih antibiotikov, vključno z eritromicinom, azolnih antimikotikov, zaviralcev HIV-proteaze ali niacina poveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rabdomiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobinurije. Če je sočasna uporaba teh učinkovin z atorvastatinom nujna, je treba natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pri sočasnem zdravljenju. Za bolnike, ki dobivajo druge učinkovine, ki bi lahko povišale koncentracije atorvastatina v plazmi, se priporoča manjši začetni odmerek atorvastatina. V primeru ciklosporina, klaritromicina in itrakonazola je treba zmanjšati največji odmerek atorvastatina (glejte spodaj in poglavje 4.2). Te bolnike je treba natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci citokroma P450 3A4

Atorvastatin presnavlja citokrom P450 3A4. Če se atorvastatin uporablja sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki, vključno z itrakonazolom, in zaviralci HIV-proteaze), je možno medsebojno delovanje. Med sočasno uporabo se lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poviša. Zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci transportnih beljakovin

Pri sočasni uporabi 10 mg atorvastatina in ciklosporina v odmerku 5,2 mg/kg/dan se je izpostavljenost atorvastatinu povečala za 7,7-krat. Kadar je sočasno zdravljenje z atorvastatinom in ciklosporinom nujno, odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg.

#### Eritromicin in klaritromicin

Eritromicin in klaritromicin sta znana zaviralca citokroma P450 3A4. Sočasno uporabo 80 mg atorvastatina enkrat dnevno in 500 mg eritromicina štirikrat dnevno je spremljalo 33-odstotno povečanje izpostavljenosti skupnim učinkom atorvastatina. Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat dnevno in 500 mg klaritromicina dvakrat dnevno je spremljalo 3,4-kratno povečanje izpostavljenosti atorvastatinu. Kadar je sočasno zdravljenje s klaritromicinom in atorvastatinom nujno, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Bolnike, ki potrebujejo odmerke, večje od 40 mg, je treba klinično spremljati.

### Itrakonazol

Sočasna uporaba 20 do 40 mg atorvastatina in 200 mg itrakonazola dnevno je povzročila 1,5- do 2,3-kratno povečanje izpostavljenosti atorvastatinu. Kadar je sočasno zdravljenje z itrakonazolom in atorvastatinom nujno, se priporočajo manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Bolnike, ki potrebujejo odmerke, večje od 40 mg, je treba klinično spremljati.

### Zaviralci proteaz

Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo povišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

### Diltiazem hidroklorid

Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 240 mg diltiazema je povzročila 51-odstotno povečanje izpostavljenosti atorvastatinu. Po uvedbi diltiazema ali prilagoditvi odmerka je treba bolnike klinično spremljati.

### Ezetimib

Uporaba samega ezetimiba je povezana z miopatijo. Torej se pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina lahko poveča tveganje za pojav miopatije.

### Grenivkin sok

Velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra dnevno, pet dni) so povečale vrednost AUC atorvastatina za 2,5-krat in vrednost AUC aktivnih zaviralcev reduktaze HMG CoA (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato se bolnikom odsvetuje, da med jemanjem atorvastatina pijejo velike količine grenivkega soka.

### Induktorji citokroma P450 3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A4 (npr. efavirenz, rifabutin, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) lahko privede do različnih znižanj koncentracij atorvastatina v plazmi. To znižanje je lahko največje, in sicer 80-odstotno, z rifampicinom. Za zagotovitev učinkovitosti zdravila je treba spremljati ravni holesterola.

### Verapamil

Študij medsebojnega delovanja z atorvastatinom in verapamilom niso opravili. Znano je, da verapamil zavira delovanje CYP3A4, zato lahko sočasna uporaba z atorvastatinom poveča izpostavljenost atorvastatinu.

### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

#### *Gemfibrozil/derivati fibrične kisline*

Uporabo fibratov kot edine učinkovine občasno povezujejo z miopatijo. Sočasna uporaba fibratov lahko poveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije (glejte poglavje 4.4).

#### *Digoksin*

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina, se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila; med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina dnevno pa se je povišala za približno 20 %. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z inhibicijo membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

*Peroralna kontracepcijska sredstva*

Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povišala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi. Povišanje teh koncentracij je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov.

*Holestipol*

Če so holestipol uporabljali sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi nižje za približno 25 %. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če so atorvastatin in holestipol uporabljali skupaj, kot če so uporabljali vsako zdravilo posebej.

*Antacidi*

Sočasna uporaba atorvastatina s peroralno antacidno suspenzijo, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je znižala koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi za približno 35 %, vendar na znižanje ravni holesterola LDL ni vplivala.

*Varfarin*

Sočasna uporaba atorvastatina in varfarina je v prvih dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe atorvastatina. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo varfarin, po dodatku atorvastatina v terapijo natančno nadzorovati.

*Drugo*

V kliničnih študijah, v katerih so atorvastatin uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

**4.6 Nosečnost in dojenje**

Atorvastatin je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito. Varnost atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana (glejte poglavje 4.3).

Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše.

Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje pričakovani neželeni učinki so predvsem prebavni, vključno z zaprtjem, flatulenco, dispnejo in bolečinami v trebuhu. Med nadaljevanjem zdravljenja se ponavadi izboljšajo.

V kliničnih preskušanjih so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali atorvastatinu, zdravljenje prekinili pri manj kot 2 % bolnikov.

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

Ocenjena pogostost neželenih učinkov je po dogovoru razvrščena v naslednje skupine: 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 ( $\leq 1/10.000$ ).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije  
Zelo redki: anafilaksa

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hiperglikemija, hipoglikemija

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, parestezija, hipestezija  
Občasni: periferna nevropatija, amnezija  
Zelo redki: disgevizija

Očesne bolezni

Zelo redki: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus  
Zelo redki: poslabšanje sluha

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtost, flatulenca, dispepsija, bolečina v trebuhu, navzeja, driska  
Občasni: anoreksija, bruhanje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis, holestatska zlatenica  
Zelo redki: okvara jeter

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kožni izpuščaji, pruritus  
Občasni: urtikarija, alopecija  
Redki: mehurjasti izpuščaji (vključno z multififormnim eritemom)  
Zelo redki: angionevrotski edem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija  
Občasni: miopatija  
Redki: miozitis, rabdomioliza, mišični krči  
Zelo redki: tendinopatija, včasih s pretrganjem kite



Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca  
Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave

Pogosti: astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edem, utrujenost  
Občasni: slabo počutje, povečanje telesne mase

Preiskave

Pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, so poročali o povišanju ravni serumskih transaminaz. Spremembe so bile običajno blage in prehodne in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Klinično pomembno povišanje (več kot 3-kratna ZNM) ravni serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Povišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

Povišanje ravni kreatin-fosfokinaze, ki je presehalo 3-kratno ZNM, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Več kot 10-krat višje ravni od zgornje normalne meje so izmerili pri 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so opisali naslednje neželene učinke: motnje spanja, vključno z nočnimi morami, izgubo spomina, spolno disfunkcijo, depresijo in izjemne primere intersticijske pljučne bolezni, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Narediti je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in nadzorovati raven kreatin-fosfokinaze 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: zaviralci reduktaze HMG CoA.  
Oznaka ATC: C10A A05.

Atorvastatin je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetrne 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 znižuje ravni holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavira reduktazo HMG CoA in posledično sintezo holesterola v jetrih ter poveča število jetrnih receptorjev za LDL na celični površini, s čimer izboljša privzem in katabolizem 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 ponavadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V študiji odzivanja na odmerjanje je atorvastatin znižal koncentracijo skupnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), hkrati pa različno močno povečal ravni holesterola HDL in apolipoproteina A1. To velja za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki, ki imajo od inzulina neodvisno sladkorno bolezen.

Znižanje ravni skupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za kardiovaskularne zaplete in smrtnost zaradi kardiovaskularnih bolezni.

#### Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno 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 tri od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov kardiovaskularnega tveganja: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje trigliceridi:HDL  $> 6$ , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden cerebrovaskularni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek.

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

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

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Število dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja <sup>1</sup> (%)	Vrednost p
KSB s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
Skupno število kardiovaskularnih dogodkov in revaskularizacij	20 %	389 v primerjavi s 483	1,9 %	0,0008
Skupno število koronarnih dogodkov	29 %	178 v primerjavi z 247	1,4 %	0,0006
<sup>1</sup> Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta.				
KSB = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.				

Skupna smrtnost in kardiovaskularna smrtnost se nista statistično značilno 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 opazili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Skupna smrtnost in kardiovaskularna smrtnost 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 statistično značilno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32–0,69), p=0,00008), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59–1,17), p=0,287).

Učinek atorvastatina na kardiovaskularne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom kontroliranem preskušanju CARDS

(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ki je vključevalo bolnike z diabetesom tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne kardiovaskularne 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 z atorvastatinom 10 mg dnevno (n=1428) ali 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 (%)	Število dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja <sup>1</sup> (%)	Vrednost p
Pomembni kardiovaskularni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi koronarne bolezni, nestabilna angina pectoris, OOKA, PTKA, revaskularizacija, možganska kap)	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi s 64	1,9 %	0,0070
Možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	48 %	21 v primerjavi z 39	1,3 %	0,0163
<sup>1</sup> Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.				
AMI = akutni miokardni infarkt; OOKA = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTKA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.				

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Opazili so ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z zdravljenjem,  $p=0,0592$ ).

#### Ponovitev kapi

V študiji SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) so preučili učinek atorvastatina v odmerku 80 mg dnevno ali placebo na možgansko kap pri 4731 bolnikih, ki so v 6 mesecih pred tem doživeli kap ali prehodni ishemični napad, vendar nikoli niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških, stari so bili od 21 do 92 let (v povprečju 63 let) in so imeli povprečno izhodiščno vrednost holesterola LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Med zdravljenjem z atorvastatinom je bila povprečna vrednost holesterola LDL 73 mg/dl (1,9 mmol/l), med zdravljenjem s placebom pa 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Spremljanje je trajalo povprečno 4,9 leta.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek – kap s smrtnim izidom ali brez njega – za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95-odstotni IZ, 0,72–1,00;  $p=0,05$  ali 0,84; 95-odstotni IZ, 0,71–0,99;  $p=0,03$  po prilagoditvi glede na izhodiščne dejavnike) v primerjavi s placebom. Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 9,1 % (216/2365) v skupini z atorvastatinom in 8,9 % (211/2366) v skupini s placebom.

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

Tveganje za hemoragično kap se je povečalo pri bolnikih, ki so doživeli hemoragično kap že pred

začetkom študije (7/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo; razmerje tveganja 4,06; 95-odstotni IZ, 0,84–19,57), medtem ko je bilo tveganje za ishemično kap v obeh skupinah podobno (3/45 za atorvastatin v primerjavi z 2/48 za placebo; razmerje tveganja 1,64; 95-odstotni IZ, 0,27–9,82).

Tveganje za hemoragično kap se je povečalo pri bolnikih, ki so pred začetkom študije imeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin v primerjavi s 4/701 za placebo; razmerje tveganja 4,99; 95-odstotni IZ, 1,71–14,61), medtem ko se je tveganje za ishemično kap pri teh bolnikih zmanjšalo (79/708 za atorvastatin v primerjavi s 102/701 za placebo; razmerje tveganja 0,76; 95-odstotni IZ, 0,57–1,02). Obstaja možnost, da se čisto tveganje za kap poveča pri bolnikih, ki imajo v anamnezi lakunarni infarkt in se zdravijo z 80 mg atorvastatina dnevno.

Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 15,6 % (7/45) za atorvastatin v primerjavi z 10,4 % (5/48) v podskupini bolnikov s hemoragično kapjo v anamnezi. Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila 10,9 % (77/708) za atorvastatin v primerjavi z 9,1 % (64/701) za placebo v podskupini bolnikov z lakunarnim infarktom v anamnezi.

## 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 z raztopino od 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 predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je vsaj 98-odstotno 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 izloča predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo 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 skupine bolnikov

- Starejši: koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi s tistimi pri mlajših bolnikih.
- Otroci: farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.
- Spol: koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (vrednost  $C_{max}$  je pri ženskah približno za 20 % večja, AUC pa za 10 % manjša).

Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

- Ledvična insuficienca: bolezen ledvic 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 boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno povišana ( $C_{max}$  je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti  $AUC_{0-24}$ , ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8- do 16-krat večji. Med dveletno študijo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Glede na  $AUC_{0-24}$  je bila sistemska izpostavljenost od 6- do 11-krat večja.

V 4 testih *in vitro* (s presnovno aktivacijo in brez nje) in enem preskusu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. V študijah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

<i>Jedro tablete:</i>	laktoza monohidrat kros повідon lahki magnezijev karbonat brezvodni koloidni silicijev dioksid magnezijev stearat
<i>Filmska obloga:</i>	belo barvilo Opadry II OY-GM-28900, ki vsebuje: polidekstrozo (E1200) titanov dioksid (E171) hipromelozo 15cP (E464) makrogol 4000

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

1 leto.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 30 dni.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Plastenke

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, sušilom iz silikagela in

sredstvi za absorpcijo kisika.

Velikosti pakiranj

10 mg in 20 mg: 1, 4, 7, 10, 14, 15, 20, 28 ali 30 filmsko obloženih tablet.

40 mg in 80 mg: 1, 4, 7, 10, 14, 15, 20, 28 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Sušilo in sredstva za absorpcijo kisika morajo v obdobju uporabe ostati v plastenki.

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**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

*Atorvastatin Teva 10 mg filmsko obložene tablete*

škatla z 20 tabletami: 5363-I-1510/10

škatla s 30 tabletami: 5363-I-1511/10

*Atorvastatin Teva 20 mg filmsko obložene tablete*

škatla z 20 tabletami: 5363-I-1512/10

škatla s 30 tabletami: 5363-I-1513/10

*Atorvastatin Teva 40 mg filmsko obložene tablete*

škatla z 20 tabletami: 5363-I-1514/10

škatla s 30 tabletami: 5363-I-1515/10

*Atorvastatin Teva 80 mg filmsko obložene tablete*

škatla z 20 tabletami: 5363-I-1516/10

škatla s 30 tabletami: 5363-I-1517/10

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

5.8.2010

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

7.12.2009