

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Atorvastatin Viatris 10 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Viatris 20 mg filmsko obložene tablete  
Atorvastatin Viatris 40 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Atorvastatin Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8,75 mg laktoze.

Atorvastatin Viatris 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 17,5 mg laktoze.

Atorvastatin Viatris 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: Bela do belkasta, okrogla (premera 5 mm), bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako "10" na eni strani.

20 mg: Bela do belkasta, okrogla (premera 7,1 mm), bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako "20" na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

40 mg: Bela do belkasta, okrogla (premera 8,5 mm), bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako "40" na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hiperholesterolemija

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

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

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

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

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

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

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

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

#### *Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija*

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Atorvastatin Viatris na dan. Odmere je treba določiti posamezno in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Potem je mogoče bodisi zvečati odmerek do največ 80 mg na dan bodisi atorvastatin v odmerku 40 mg uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin enkrat na dan.

#### *Homozigotna familiarna hiperholesterolemija*

Na voljo je le malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

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

#### *Preprečevanje srčno-žilnih bolezni*

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

#### *Sočasna uporaba z drugimi zdravili*

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

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

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki z okvaro jeter*

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

### *Starostniki*

Pri bolnikih, starejših od 70 let, sta učinkovitost in varnost zdravila v priporočenih odmerkih podobna vrednostim za splošno populacijo.

### *Pediatrična populacija*

#### *Hiperholesterolemija*

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

Za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, stare, 10 let ali več, je priporočeni začetni odmerek atorvastatina 10 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Glede na odziv in prenašanje je odmerek mogoče zvečati do 80 mg na dan.

Odmerke je treba določiti individualno glede na priporočeni cilj zdravljenja. Odmerjanje je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Prilagajanje odmerka do odmerka 80 mg na dan podpirajo podatki iz študij pri odraslih in omejeni klinični podatki iz študij pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Podatki o varnosti in učinkovitosti, pridobljeni v odprtih študijah pri otrocih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, starih od 6 do 10 let, so omejeni. Atorvastatin ni indiciran za zdravljenje bolnikov, mlajših od 10 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Za pediatrične bolnike so morda bolj ustrezne druge farmacevtske oblike/jakosti zdravila.

### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenimi trdovratnimi povečanimi vrednostmi serumskih transaminaz, ki presegajo 3-kratno zgornjo normalno mejo.
- Med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).
- Pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

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

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

### Učinki na jetra

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

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

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

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (CHD), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (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 natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

#### Učinki na skeletne mišice

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

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini, pozitivnim protitelesom proti HMG-CoA reduktazi in izboljšanju z imunosupresivnimi učinkovinami ne izzvenita.

#### *Pred zdravljenjem*

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

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze dednih mišičnih bolezni,
- 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.
- V primerih, ko lahko pride do povišanja vrednosti v krvi, kot so medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5) ali posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje. Če je izhodiščna vrednost CK izrazito povečana (> 5-kratna zgornja normalna meja), zdravljenja ne začnemo.

#### *Merjenje kreatin kinaze*

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je izhodiščna vrednost CK izrazito povečana (> 5-kratna zgornja normalna meja), je treba za potrditev izvida vrednosti CK ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

#### *Med zdravljenjem*

- bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremljata splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.
- če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti vrednost CK. Če so vrednosti CK izrazito povečane (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.

- če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevno nelagodje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, četudi so vrednosti CK  $\leq 5$ -kratna ZNM.
- če simptomi izzvenijo in se vrednosti CK normalizirajo, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob skrbnem nadzoru.
- če se pojavi klinično izrazito povečanje vrednosti CK ( $> 10$ -kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti.

#### *Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili*

Tveganje za rabdomiolizo je večje, če se atorvastatin daje sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršna so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr.: ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze, kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, itd.). Tveganje za miopatijo je lahko večje tudi ob sočasni uporabi gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o zdravljenju z zdravili, 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 prejemajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljiva uporaba manjšega največjega odmerka atorvastatina. Dodatno je v primeru močnih zaviralcev CYP3A4 treba premisliti o manjšem začetnem odmerku atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatina ni dovoljeno sočasno uporabljati s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali zdravljenja z atorvastatinom začeti v manj kot sedmih dneh po zaključku zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je med trajanjem zdravljenja s fusidno kislino potrebno prenehanje zdravljenja s statini. Pri sočasni uporabi fusidne kisline in statinov so poročali o nekaterih primerih rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolniku je potrebno svetovati naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se pri njem pojavi katerikoli simptom, ki vključuje mišično oslabelost, bolečino ali občutljivost mišic.

Zdravljenje s statini je mogoče začeti sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih primerih, kjer je potrebna podaljšana sistemska uporaba fusidne kisline, npr. zdravljenje hudih okužb, se morebitno potrebo po sočasni uporabi zdravila atorvastatin in fusidne kisline ovrednoti od primera do primera in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

#### Intersticijska bolezen pljuč

Pri zdravljenju z nekaterimi statini so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Intersticijska pljučna bolezen se lahko kaže z znaki kot so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izgubljanje telesne mase in povišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot terapevtska skupina zvišujejo vrednosti glukoze in lahko pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za pojav sladkorne bolezni, zvišajo vrednosti glukoze do vrednosti, pri katerih je primerno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Omenjeno tveganje zdravljenja s statini odtehta korist zmanjšanja žilnega tveganja, zato ni razloga za ukinitve zdravljenja. Bolnike s prisotnim tveganjem (koncentracija glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/L, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija) je potrebno skladno z nacionalnimi smernicami nadzirati klinično in biokemično.

## Pediatrična populacija

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

## Pomožne snovi

Zdravilo Atorvastatin Viatris vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaza ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

### Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – *organic anion-transporting polypeptide 1B1*) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce P-glikoproteina (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij atorvastatina in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, denimo derivati fibrinske kisline in ezetimib (glejte poglavje 4.4).

### *Zaviralci CYP3A4*

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

### *Zmerno močni zaviralci CYP3A4*

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

### *CYP3A4 induktorji*

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

### *Zaviralci prenašalcev*

Zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Ciklosporin in letermovir sta oba zaviralca prenašalcev, ki so vključeni v izločanje atorvastatina, kot so OATP1B1/1B3, P-gp in BCRP, kar vodi do povečane sistemske izpostavljenosti atorvastatinu. Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje glede učinkovitosti (glejte Preglednico 1).

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

### *Gemfibrozil / derivati fibrinske kisline*

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

### *Ezetimib*

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

### *Holestipol*

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

### *Fusidna kislina*

Pri sočasnem dajanju fusidne kisline za sistemsko uporabo in statinov se lahko poveča tveganje za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem medsebojnega delovanja ni znan (ali gre za farmakodinamično ali farmakokinetično interakcijo, oziroma kombinacijo obeh). Pri bolnikih, ki so prejeli omenjeno kombinacijo učinkovin so poročali o rabdomiolizi (vključno z nakaterimi smrtnimi primeri).

Če je zdravljenje s fusidno kislino za sistemsko uporabo nujno, je potrebno med trajanjem zdravljenja s fusidno kislino začasno prekiniti zdravljenje z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

### *Kolhicin*

Študij o medsebojnem delovanju atorvastatina in kolhicina niso izvedli. Pri sočasnem dajanju atorvastatina in kolhicina so poročali o primerih miopatije, zato je pri predpisovanju kombinacije atorvastatina in kolhicina potrebna previdnost.

## Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

### *Digoksin*

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

### *Peroralni kontraceptivi*

Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov, je zvečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi.

### *Varfarin*

V klinični študiji z bolniki, ki so prejeli kronično terapijo z varfarinom, je imela sočasna uporaba 80 mg atorvastatina na dan v prvih štirih dneh uporabe za posledico majhno zmanjšanje

protrombinskega časa, za približno 1,7 sekunde, ki se je po 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom povrnil na normalno vrednost. Čeprav so v le zelo redkih primerih poročali o klinično pomembnem antikoagulantnem medsebojnem delovanju, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, določiti protrombinski čas pred začetkom uporabe atorvastatina, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v zgodnjem obdobju zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko smo dokumentirali stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v časovnih presledkih, ki so tudi sicer priporočeni za bolnike, zdravljeni s kumarinskimi antikoagulantmi. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali atorvastatin ukinemo, je treba celoten postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z atorvastatinom, vendar pa ne jemljejo antikoagulantov, niso opazili krvavitev ali sprememb protrombinskega časa.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so bile opravljene samo pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan. Za pediatrično populacijo je treba upoštevati zgoraj omenjena medsebojna delovanja pri odraslih ter opozorila in previdnostne ukrepe v poglavju 4.4.

#### Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Preglednica 1: Medsebojno delovanje sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinično priporočilo <sup>#</sup>
tipranavir 500 mg dvakrat na dan / ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4	V primerih, ko je potrebno sočasno dajanje z atorvastatinom, dnevni odmerek atorvastatina ne sme biti večji kot 10 mg. Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
telaprevir 750 mg na vsakih 8 ur, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	7,9	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalni odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7	
glekaprevir 400 mg enkrat na dan/ pibrentasvir 120 mg enkrat na dan, 7 dni	10 mg enkrat na dan, 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
lopinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9	V primerih, ko je potrebno sočasno dajanje z atorvastatinom, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje teh bolnikov.
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,5	
sakvinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir (300 mg dvakrat na dan od dneva 5-7, povečan do 400 mg dvakrat na dan na dan 8), od dneva 4-18, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9	V primerih ko je potrebno sočasno dajanje z atorvastatinom, so priporočeni nižji vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
darunavir 300 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	3,4	
itrakonazol 200 mg enkrat na dan, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3	



fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1.400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3	
boceprenavir 800 g trikrat na dan, 7 dni	40 mg enkraten odmerek	2,3	Priporočljiva je uporaba nižjega začetnega odmerka in klinično spremljanje teh bolnikov. Med sočasnim dajanjem z boceprevirjem, dnevni odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg.
elbasvir 50 mg enkrat na dan/ grazoprevir 200 mg enkrat na dan, 13 dni	10 mg enkraten odmerek	1,95	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg enkrat na dan, 10 dni	20 mg enkraten odmerek	3,29	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1.250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,74	Ni posebnega priporočila.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkraten odmerek	1,51	Po uvedbi ali po prilagoditvi odmerka diltiazema, je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkraten odmerek	1,37	Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkraten odmerek	1,35	Manjši začetni odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkraten odmerek	1,33	Manjši največji odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkraten odmerek	1,18	Ni posebnega priporočila.
rifampin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkraten odmerek	1,12	Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je priporočljivo istočasno dajanje atorvastatina z rifampinom ter klinično spremljanje
rifampin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkraten odmerek	0,20	Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je priporočljivo istočasno dajanje atorvastatina z rifampinom ter klinično spremljanje
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkraten odmerek	1,03	Manjši začetni odmerek in priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 2 tedna	1,00	Ni posebnega priporočila.
holestipol 10 g dvakrat na dan, 24 tednov	40 mg enkrat na dan, 8 tednov	0,74**	Ni posebnega priporočila.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 17 dni	10 mg enkrat na dan, 15 dni	0,66	Ni posebnega priporočila.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 3 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnega priporočila.

dan, 14 dni			
-------------	--	--	--

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

#  
Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

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

\*\* Razmerje na podlagi enega vzorca, odvzetega 8–16 ur po odmerku.

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/ odmerek (mg)	razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinično priporočilo
80 mg enkrat na dan, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat na dan, 22 dni	peroralni kontraceptiv enkrat na dan, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinlestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnega priporočila.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	* fenazon, 600 mg enkratni odmerek	1,03	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkratni odmerek	tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 7 dni	1,08	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,73	Ni posebnega priporočila.
10 mg, enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,99	Ni posebnega priporočila.

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Atorvastatin Viatris je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost zdravila med nosečnostjo ni ugotovljena. Nadzorovanih kliničnih študij pri nosečnicah niso izvedli. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Izsledki študij na živalih so pokazali vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Zaradi teh razlogov se zdravilo Atorvastatin Viatrix ne sme uporabljati pri nosečnicah, ženskah, ki poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Atorvastatin Viatrix je potrebno v času nosečnosti ali dokler nosečnost ni potrjena, (glejte poglavje 4.3) začasno prekiniti.

#### Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo preko materinega mleka. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti za pojav resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Atorvastatin Viatrix, ne smejo dojiti svojih otrok (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

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

#### Ženske v rodni dobi

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

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

Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

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

Naslednja tabela prikazuje profil neželenih učinkov zdravila atorvastatin na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj v obdobju trženja.

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>MedDRA Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Pogostnost</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosto
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	redko
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	pogosto
	anafilaksija	redko
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosto
	hipoglikemija, zvečanje telesne mase, anoreksija	občasno
Psihiatrične motnje	nočne more, nespečnost	občasno
Bolezni živčevja	glavobol	pogosto

	omotica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija	občasno
	periferna nevropatija	redko
	miastenija gravis	neznana pogostnost
Očesne bolezni	zamegljen vid	občasno
	motnje vida	redko
	očesna miastenija	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasno
	poslabšanje sluha	zelo redko
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina, epistaksa	pogosto
Bolezni prebavil	zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska	pogosto
	bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, kolcanje, pankreatitis	občasno
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	občasno
	holestaza	redko
	odpoved jeter	zelo redko
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija	občasno
	angionevrotični edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo)	redko
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, bolečina v okončini, mišični krči, oteklost sklepov, bolečina v hrbtu	pogosto
	bolečina v vratu, utrujenost mišic	občasno
	miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišice, poškodba kite, ki jo včasih spremlja pretrganje	redko
	sindrom, podoben lupusu	zelo redko
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)	neznana
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	zelo redko
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	slabo počutje, astenija, bolečine v prsah, periferni edemi, utrujenost, pireksija	občasno
Preiskave	nenormalen test delovanja jeter, zvišanje kreatin-kinaze v krvi	pogosto
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	občasno

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

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

Učinki statinov kot skupine

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze na tešče > 5,6 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišane vrednosti trigliceridov, anamneza hipertenzije v preteklosti).

#### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, ki so prejeli atorvastatin, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri obeh skupinah, ne glede na oceno vzročnosti, so bile okužbe. V 3-letni študiji, na podlagi ocene splošne zrelosti in razvoja, ocene stopnje po Tannerju ter meritve višine in telesne mase, niso opazili nobenega klinično pomembnega učinka na rast in spolno dozorevanje. Pri pediatričnih bolnikih je bil varnostni profil in profil prenašanja zdravila podoben poznanemu varnostnemu profilu atorvastatina pri odraslih bolnikih.

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

### Mehanizem delovanja

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

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

### Farmakodinamični učinki

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

### Klinična varnost in učinkovitost

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

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

### Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V multicentrično 8-tedensko odprto študijo sočutne uporabe z možnim podaljšanim obdobjem spremenljivega trajanja, je bilo vključenih 355 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih ugotovili homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo povprečno zmanjšanje LDL-H za 20 %. Uporabljali so odmerke atorvastatina do 80 mg na dan.

### Ateroskleroza

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

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

V skupini z atorvastatinom se je holesterol LDL z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) zmanjšal na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), v skupini s pravastatinom pa z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) na povprečno 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p <

0,0001). Atorvastatin je tudi pomembno zmanjšal povprečni 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 povečal povprečni holesterol HDL za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %,  $p = \text{NZ}$ ). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju zmanjšal za 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % ( $p < 0,0001$ ).

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

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

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

#### Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin  $n = 1.538$ ; placebo  $n = 1.548$ ) z akutnim koronarnim sindromom (miokardnim infarktom brez zobca Q ali nestabilno angino pektoris) ovrednotili zdravljenje z 80 mg atorvastatina. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z 80 mg atorvastatina na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pektoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16 % zmanjšanje tveganja ( $p = 0,048$ ). Razlog za to je bilo predvsem 26 % zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pektoris z znaki ishemije miokarda ( $p = 0,018$ ). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

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

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so bili hipertenzivni, stari od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pektoris in so imeli koncentracijo trigliceridov  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celotni holesterol:HDL  $> 6$ , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možgansko-žilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja visoko tveganje za prvi srčnožilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program 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 <sup>1</sup> (%)	vrednost p
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
skupno število 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

<sup>1</sup> Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta; CHD = koronarna

bolezen srca; 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 manjša. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno zdravljenje. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen srca 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 srčno-žilne bolezni ter s koncentracijo LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) in TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolniki so zdravili bodisi z atorvastinom 10 mg na dan ( $n = 1.428$ ), bodisi placebom ( $n = 1.410$ ); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (%)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja <sup>1</sup> (%)	vrednost p
Pomembni srčnožilni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi koronarne bolezni srca, nestabilna angina pektoris, 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

<sup>1</sup> Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo LDL-H. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo 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 tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne bolezni srca (KSB). Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečni holesterol



LDL je bil 73 mg/dl (1,9 mmol/l) med zdravljenjem z atorvastatinom in 129 mg/dl (3,3 mmol/l) med zdravljenjem s placebom. Mediano spremljanje je trajalo 4,9 leta.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek 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 se je povečalo 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 se je povečalo 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), medtem ko se je tveganje za ishemično možgansko kap zmanjšalo (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 povečano pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki prejemajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov za atorvastatin 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  $\geq 4$  mmol/l je bila opravljena 8-tedenska odprta študija za oceno farmakokinetike, farmakodinamike ter varnosti in prenašanja atorvastatina. Vključenih je bilo skupno 39 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 17 let. Skupina A je vključevala 15 otrok, starih od 6 do 12 let in s stopnjo 1 po Tannerju. Skupina B je vključevala 24 otrok, starih od 10 do 17 let in s stopnjo  $\geq 2$  po Tannerju.

Začetni odmerek atorvastatina je bil v skupini A 5 mg na dan v žvečljivi tableti in za skupino B 10 mg na dan v obliki tablete. Odmerek atorvastatina je bilo dovoljeno podvojiti, če preiskovanec 4. teden ni dosegel ciljne vrednosti LDL-H  $< 3,35$  mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne vrednosti LDL-H, trigliceridov, holesterola VLDL in apolipoproteina B so se pri vseh preiskovancih zmanjšale do 2. tedna. Pri preiskovancih, ki so jim odmerek podvojili, so dodatno zmanjšanje ugotovili že po dveh tednih, na prvi kontroli, po povečanju odmerka. 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 izhodiščne vrednosti LDL 40 % in trigliceridov 30 %.

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

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

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

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

<b>Preglednica 3 Učinki atorvastatina na zniževanje ravni lipidov pri adolescentnih dečkih in deklicah s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (mmol/l)</b>						
Časovna točka	n	Celokupni holesterol (SD)	Holesterol LDL (SD)	Holesterol HDL (SD)	Trigliceridi (SD)	Apolipoprotein B (SD)#
Izhodišče	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. mesec	206	4,95 (0,77)	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)	0,90 (0,17)*
36. mesec/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)**

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

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki ji je sledila odprta faza, so 187 fantov in deklet (po nastopu menstruacije), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (FH) ali hudo hiperholesterolemijo za 26 tednov randomizirali na atorvastatin (n = 140) ali placebo (n = 47), potem pa so vsi še 26 tednov dobivali atorvastatin. Odmerek atorvastatina (enkrat na dan) je bil prve 4 tedne 10 mg, potem pa so ga povečali na 20 mg, če je bil holesterol LDL  $> 3,36$  mmol/l. Atorvastatin je med 26-tedensko dvojno slepo fazo pomembno zmanjšal plazemsko koncentracijo celokupnega holesterola, LDL-H, trigliceridov in apolipoproteina B. Med 26-tedensko dvojno slepo fazo je bila povprečna dosežena vrednost LDL-H v skupini z atorvastatinom 3,38 mmol/l (razpon: 1,81-6,26 mmol/l) in 5,91 mmol/l (razpon: 3,93-9,96 mmol/l) v skupini s placebom.

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

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

Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja z atorvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolenosti 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

otročih 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 z raztopino od 95 do 99 %. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo pa približno 30 %. Majhno sistemsko uporabnost pripisujejo predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

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

### Izločanje

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

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

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

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.

#### *Pediatrična populacija*

V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju ( $n = 15$ ) in stopnjo  $\geq 2$  ( $n = 24$ ) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL  $\geq 4$  mmol/l dobivali enkrat na dan 5 ali 10 mg atorvastatina v žvečljivih tabletah oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v filmsko obloženih tabletah. V modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina je bila edina statistično pomembna sospremenljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina, je bil pri pediatričnih preiskovancih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledna zmanjšanja koncentracij LDL-H in trigliceridov.

#### *Spol*

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

### *Ledviča okvara*

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

### *Jetrna okvara*

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

### *Polimorfizem SLCO1B1*

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

Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan z 2,4-kratno večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možne posledice na učinkovitost so neznane.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala v naboru 4 testov *in vitro* in 1 preskusu *in vivo*. Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen, vendar pa se je pri velikih odmerkih pri miših (na podlagi  $AUC_{(0-24)}$  od 6- do 11-krat večja kot pri največjem odmerku za človeka) nastal hepatocelularni adenom pri samcih in hepatocelularni karcinom pri samicah.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### ***Jedro tablete***

brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev karbonat  
mikrokristalna celuloza  
L-arginin  
laktoza  
premreženi natrijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

#### ***Obloga tablet***

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

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

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Neprozorni HDPE vsebnik za tablete s PP pokrovčkom, ki vsebuje 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 in 500 tablet.

oPA/Alu/PVC/Alu pretisni omoti, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 tablet, koledarsko pakiranje z 28 tabletami ali skupno pakiranje 98 tablet (2 škatli po 49 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

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

H/11/00237/001-012, 025-048, 061-084, 097-108, 110, 112, 114

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

Datum prve odobritve: 08.06.2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 22.02.2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.07.2023