

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Atoris 10 mg filmsko obložene tablete  
 Atoris 20 mg filmsko obložene tablete  
 Atoris 30 mg filmsko obložene tablete  
 Atoris 40 mg filmsko obložene tablete  
 Atoris 60 mg filmsko obložene tablete  
 Atoris 80 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Atoris 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina v obliki 10,36 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Atoris 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina v obliki 20,72 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Atoris 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg atorvastatina v obliki 31,08 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Atoris 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina v obliki 41,44 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Atoris 60 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg atorvastatina v obliki 62,16 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Atoris 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki 82,88 mg kalcijevega atorvastatinata.

### Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

	10 mg tablete	20 mg tablete	30 mg tablete	40 mg tablete	60 mg tablete	80 mg tablete
laktoza	54,05 mg	108,10 mg	167,35 mg	216,20 mg	334,72 mg	446,29 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg, 20 mg, 40 mg tablete: bele, okrogle, rahlo izbočene.

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

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

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

PI_Text047629_3	- Updated:	Page 1 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

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

Zdravilo Atoris je indicirano tudi za znižanje zvišanega skupnega holesterola in holesterola LDL pri odraslih s homozigotno obliko družinske hiperholesterolemije kot dodatek k drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri odraslih bolnikih, pri katerih so ocenili, da obstaja veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek (glejte poglavje 5.1), in kot dodatek pri obvladovanju drugih dejavnikov tveganja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

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

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagajati 4 tedne ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan.

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

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

#### Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

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

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Na voljo so omejeni podatki (glejte poglavje 5.1).

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba atorvastatin uporabiti kot dodatek k drugim oblikam terapevtskega zniževanja ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali kadar te niso na voljo.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

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

#### Ledvična okvara

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

#### Jetrna okvara

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

#### Starejši

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

#### Pediatrična populacija

##### Hiperholesterolemija

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

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

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

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

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

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

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

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Atoris je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnjenim trajnim zvišanjem ravni transaminaz v serumu, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM),

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6),
- ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Okvara jeter

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

Zdravilo Atoris je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo anamnezo jetrne bolezni.

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

*Post hoc* analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (Coronary Heart Disease – CHD), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo pojavnost hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje med tveganjem in koristjo uporabe 80-mg odmerka atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

##### Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A (HMG-CoA) lahko tudi atorvastatin redko prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo. Ta je lahko smrtno nevarna, zanjo pa so značilni izrazito zvišanje ravni kreatin kinaze (CK) (na več kot 10-kratno ZNM), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzročijo ledvično odpoved.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini, prisotnost protiteles proti reduktazi HMG-CoA in izboljšanju ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili ne izzvenita.

##### Pred zdravljenjem

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

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

#### Merjenje ravni kreatin kinaze

Raven CK se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za njeno zvišanje, kajti v takšnem primeru je interpretacija ravni otežena. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (več kot 5-kratna ZNM), jo je treba za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

#### Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti raven CK. Če je pomembno povečana (več kot 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK manjša ali enaka 5-kratni ZNM.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem spremljanju.
- Če se pojavi klinično pomembno povečanje ravni CK (več kot 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rhabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rhabdomiolizo se poveča, če se atorvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so npr. močni zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) ali zaviralci prenašalca (ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze, kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, ipranavir/ritonavir itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja, ledipasvirja/sofosbuvirja), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravili, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

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

Atorvastatina se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali v 7 dneh od prenehanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o rhabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi mišične oslabelosti, bolečine v mišicah, ali občutljivosti mišic.

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

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Intersticijska bolezen pljuč

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

### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja z jemanjem statinov. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

### Pediatrična populacija

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

### Miastenija gravis

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

### Laktoza

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

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, 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 glikoprotein P (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 prenašalcev, lahko privede do povečanih koncentracij atorvastatina v plazmi in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatije, denimo derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične informacije o učinkovinah 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. elbasvirja/grazoprevirja), in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je mogoče, izogibati. Če

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnih in največjih odmerkov atorvastatina. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte Preglednico 1).

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

#### Induktorji CYP3A4

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

#### Zaviralci prenašalcev

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

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

#### Gemfibrozil in derivati fibrinske kisline

Uporaba fibratov brez drugih zdravil občasno povezujejo z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina, ki še doseže terapevtski učinek in bolnike je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Ezetimib

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

#### Holestipol

Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi so bile zmanjšane (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74), kadar so bolniki sočasno z atorvastatinom jemali holestipol. Vendar je bil učinek na lipide pri sočasnem jemanju atorvastatina in holestipola večji kot takrat, ko so bolniku dajali samo enega ali drugega.

#### Fusidna kislina

PI_Text047629_3	- Updated:	Page 7 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba sistemske fusidne kisline in statinov lahko zveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem medsebojnega delovanja (bodisi farmakodinamičnega bodisi farmakokinetičnega ali obeh) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo zdravil, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje s statini v času trajanja zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

#### Kolhicin

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

#### Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

##### Digoksin

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

##### Peroralni kontraceptivi

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

##### Varfarin

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

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

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinično priporočilo <sup>#</sup>
glekaprevir 400 mg enkrat dnevno/ pibrentasvir 120 mg enkrat dnevno, 7 dni	10 mg enkrat dnevno 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
tipranavir 500 mg dvakrat na dan / ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, odmerek ne sme biti večji kot 10 mg na dan. Priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	7,9	



1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ciklosporin 5,2 mg/kg na dan, vzdrževani odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7	
lopinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 20 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
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, povečati 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	Če je potrebna sočasna uporaba atorvastatina, so priporočeni manjši 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	
itakonazol 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 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3	
elbasvir 50 mg enkrat dnevno/ grazoprevir 200 mg enkrat dnevno, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,95	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg enkrat na dan, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	3,29	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,74	Ni posebnega priporočila.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	1,37	Sočasno jemanje atorvastatina in pitje grenivkinega soka ni priporočeno.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,51	Po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka diltiazema je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,33	Manjši največji odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	1,18	Ni posebnega priporočila.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	1,00	Ni posebnega priporočila.
holestipol 10 g dvakrat na dan, 28 tednov	40 mg enkrat na dan, 28 tednov	0,74**	Ni posebnega priporočila.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 17 dni	10 mg enkrat na dan, 15 dni	0,66	Ni posebnega priporočila.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnega priporočila.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	1,12	Če se sočasni uporabi atorvastatina in rifampicina ne da izogniti, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkratni odmerek	0,20	
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,35	Nižji začetni odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,03	Nižji začetni odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerki atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

\* 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 koncentracijo zdravil v plazmi, ki se presnavljajo s CYP3A4. Vnos 240 ml grenivkega soka je povzročil tudi 20,4-odstotno zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l v 5 dneh) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnosti (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.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 posebnih priporočil.
10 mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1.400 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,73	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.

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

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

#### Pediatrična populacija

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

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

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

### Nosečnost

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

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

Zaradi teh razlogov se zdravilo Atoris ne sme uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah, ki nameravajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Atoris je treba začasno prekiniti med nosečnostjo ali dokler nosečnost ni potrjena (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ker lahko pride do resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Atoris, ne smejo dojiti svojih otrok (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da atorvastatin ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Analiza podatkovne baze s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanj atorvastatina pri 16 066 bolnikih (8755 jih je dobivalo atorvastatin in 7311 placebo), zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, in 4,0 % bolnikov, ki so jemali placebo.

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

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

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosto: nazofaringitis

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: trombocitopenija

#### Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije

Zelo redko: anafilaksija

#### Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hiperglikemija

Občasno: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

#### Psihiatrične motnje

Občasno: nočne more, nespečnost

#### Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol

Občasno: omotica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija

Redko: periferna nevropatija

Neznana pogostnost: miastenija gravis

#### Očesne bolezni

Občasno: zamegljen vid

Redko: motnje vida

Neznana pogostnost: očesna miastenija

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Zelo redko: izguba sluha

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

### Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska

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

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasno: hepatitis

Redko: holestaza

Zelo redko: jetrna odpoved

### Bolezni kože in podkožja

Občasno: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

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

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgijska bolečina v okončini, mišični krči, otekllost sklepov, bolečine v hrbtu

Občasno: bolečina v vratu, utrujenost mišic

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

Zelo redko: sindrom, podoben lupusu

Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.).

### Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: ginekomastija

### Splošne težave

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

### Preiskave

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

Občasno: pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

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

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

### Pediatrična populacija

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- spolna disfunkcija,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

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

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

#### Farmakodinamični učinki

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu, tako da zavira reduktazo HMG-CoA in posledično zavira biosintezo holesterola v jetrih. Poveča tudi število jetrnih

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

receptorjev LDL na površini celic in s tem privzem in razgradnjo LDL.

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

V študijah odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo skupnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), obenem pa različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A<sub>1</sub>. To velja za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, za bolnike z nedružinsko hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki, ki imajo od insulina neodvisno sladkorno bolezen.

Znižanje skupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V multicentrično 8-tedensko odprto študijo sočutne uporabe z možnim spremenljivim podaljšanim obdobjem je bilo vključenih 335 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih ugotovili, da so oboleli za homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih so ugotovili povprečno 20-odstotno znižanje holesterola LDL. Bolniki so jemali do 80 mg atorvastatina na dan.

##### Ateroskleroza

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

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

V skupini, ki je jemala atorvastatin, se je holesterol LDL z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znižal na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), v skupini, ki je jemala pravastatin, pa z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) na povprečno 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je pomembno zmanjšal tudi druge ravni: povprečni skupni holesterol za 34,1 % (pravastatin za -18,4 %, p < 0,0001), povprečno koncentracijo trigliceridov za 20 % (pravastatin za -6,8 %, p < 0,0009) in povprečni apolipoprotein B za 39,1 % (pravastatin za -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je povprečni holesterol HDL zvišal za 2,9 % (pravastatin za +5,6 %, p = NZ). V skupini, ki je jemala atorvastatin, se je raven reaktivnega proteina C (CRP) v povprečju znižala za 36,4 %, v skupini, ki je jemala pravastatin, pa za 5,2 % (p < 0,0001).

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

#### Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1538; placebo n = 1548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pektoris) ovrednotili zdravljenje z 80 mg atorvastatina. Zdravljenje so začeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Jemanje 80 mg atorvastatina na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pektoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja (p = 0,048). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pektoris z znaki ishemije miokarda (p = 0,018). Ostali sekundarni opazovani dogodki niso bili statistično pomembni (skupaj: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

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

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

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

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

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

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (v %)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja <sup>1</sup> (v %)	vrednost p
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36	100 v primerjavi s 154	1,1	0,0005
skupno število srčno-žilnih dogodkov in revaskularizacij	20	389 v primerjavi s 483	1,9	0,0008
skupno število koronarnih dogodkov	29	178 v primerjavi z 247	1,4	0,0006

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

Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi



1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

z 212,  $p = 0,17$ , in 74 dogodkov v primerjavi z 82,  $p = 0,51$ ). V analizi podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah; verjetno zato, ker je bila pogostnost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32–0,69),  $p = 0,00008$ ), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59–1,17),  $p = 0,287$ ).

Učinek atorvastatina na srčno-žilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem dvojno slepem multicentričnem s placebom kontroliranim preizkušanjem CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevalo bolnike, ki imajo od insulina neodvisno sladkorno bolezen, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčno-žilne bolezni, s koncentracijo holesterola LDL manj kot ali enako 4,14 mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov manj kot ali enako 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzijo, kajenje med preizkušanjem, retinopatijo, mikroalbuminurijo ali makroalbuminurijo.

Bolnike so zdravili bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ( $n = 1428$ ) bodisi s placebom ( $n = 1410$ ); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (%)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja <sup>1</sup> (%)	vrednost p
pomembni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom ali brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi koronarne srčne bolezni, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)	37	83 v primerjavi s 127	3,2	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom ali brez njega, nemi MI)	42	38 v primerjavi s 64	1,9	0,0070
možganske kapi (s smrtnim izidom ali brez njega)	48	21 v primerjavi z 39	1,3	0,0163

<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

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

#### Ponovna možganska kap

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4731 bolnikih, ki so imeli v

PI_Text047629_3	- Updated:	Page 17 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preteklih 6 mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških, starih od 21 do 92 let (povprečje 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol LDL je bil med zdravljenjem z atorvastatinom 1,9 mmol/l (73 mg/dl) in med zdravljenjem s placebom 3,3 mmol/l (129 mg/dl). Mediano spremljanje je trajalo 4,9 leta.

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

*Post hoc* analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2365; 9,2 % v primerjavi z 274/2366; 11,6 %;  $p = 0,01$ ) in povečal incidenco hemoragične možganske kapi (55/2365; 2,3 % v primerjavi s 33/2366; 1,4 %;  $p = 0,02$ ).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 4,06; 95-odstotni IZ 0,84–19,57) in tveganje za ishemično možgansko kap je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 1,64; 95-odstotni IZ 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in z 4/701 za placebo; razmerje tveganja 4,99; 95-odstotni IZ 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo; razmerje tveganja 0,76; 95-odstotni IZ 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov v skupini, ki je jemala atorvastatin, 15,6-odstotna (7/45) in v primerjavi s placebo skupino 10,4-odstotna (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov v skupini, ki je jemala atorvastatin, 10,9-odstotna (77/708) in v placebo skupini 9,1-odstotna (64/701).

#### Pediatrična populacija

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

Pri otrocih in mladostnikih z genetsko potrjeno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL 4 mmol/l ali več je bila opravljena 8-tedenska odprta študija za oceno farmakokinetike, farmakodinamike ter varnosti in prenašanja atorvastatina. Vključenih je bilo skupno 39 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 17 let. Skupina A je vključevala 15 otrok, starih od 6 do 12 let in s stopnjo 1 po Tannerju. Skupina B je vključevala 24 otrok, starih od 10 do 17 let in s stopnjo 2 ali več po Tannerju.

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

Povprečne ravni holesterola LDL, trigliceridov, holesterola VLDL in apolipoproteina B so se pri vseh preiskovancih zmanjšale do 2. tedna. Pri preiskovancih, ki so jim odmerek podvojili, so dodatno zmanjšanje ugotovili že po dveh tednih, na prvi kontroli, po povečanju odmerka. Povprečno odstotno

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

V drugo odprto preskušanje z eno skupino so vključili 271 dečkov in deklic s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (HeFH – *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*), starih 6–15 let, ki so prejeli atorvastatin največ tri leta. Pogoja za vključitev v preskušanje sta bila potrjena HeFH in izhodiščna koncentracija holesterola LDL  $\geq 4$  mmol/l (približno 152 mg/dl). Preskušanje je vključevalo 139 otrok z razvojno stopnjo 1 po Tannerju (praviloma starih 6–10 let). Pri otrocih, mlajših od 10 let, je bil začetni odmerek atorvastatina 5 mg v obliki žvečljive tablete, enkrat na dan. Pri otrocih, starih 10 let in več, je bil začetni odmerek atorvastatina 10 mg, enkrat na dan. Vsem otrokom so lahko prilagajali odmerek, dokler niso dosegli ciljne vrednosti holesterola LDL  $< 3,35$  mmol/l. Pri otrocih, starih 6–9 let, je bil povprečni tehtani (ponderiran) odmerek 19,6 mg, pri otrocih, starih 10 let in več, pa 23,9 mg.

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

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

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

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

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

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

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

### Izločanje

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

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 glikoprotein P (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

### Posebne populacije

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

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

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

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

**Polimorfizem 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 rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-kratno večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možen vpliv na učinkovitost ni znan.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 4 testih *in vitro* in 1 testu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega delovanja. Za podgane ni bil karcinogen, pri miših pa so veliki odmerki (na podlagi  $AUC_{0-24h}$  od 6- do 11-krat večji od največjega odmerka za človeka) pri samcih povzročili hepatocelularni adenom, in hepatocelularni karcinom pri samicah.

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Filmsko obložene tablete po 10 mg, 20 mg in 40 mg

- *Jedro tablete:*

natrijev lavrilsulfat

mikrokristalna celuloza (E460)

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat (E468)

PI_Text047629_3	- Updated:	Page 21 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

magnezijev stearat (E470b)  
 hidroksipropilceluloza (E463)  
 krospovidon (E1202)  
 natrijev hidroksid (E524)  
 - *Filmska obloga:*  
 polivinilalkohol  
 titanov dioksid (E171)  
 makrogol 3000  
 smukec (E553b)

Filmsko obložene tablete po 30 mg, 60 mg in 80 mg

- *Jedro tablete:*  
 natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH  
 hidroksipropilceluloza (E463)  
 laktoza monohidrat  
 mikrokristalna celuloza (E460)  
 premreženi natrijev karmelozat (E468)  
 krospovidon tip A (E1202)  
 polisorbat 80 (E433)  
 magnezijev stearat (E470b)  
 - *Filmska obloga:*  
 polivinilalkohol  
 titanov dioksid (E171)  
 makrogol 3000  
 smukec (E553b)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Filmsko obložene tablete po 10 mg, 20 mg in 40 mg  
 Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Filmsko obložene tablete po 30 mg, 60 mg in 80 mg  
 Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
 Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete po 10 mg, 20 mg in 40 mg:  
 Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Filmsko obložene tablete po 30 mg  
 Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 100 filmsko obloženih tablet (10 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

#### Filmsko obložene tablete po 60 in 80 mg

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 90 filmsko obloženih tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 100 filmsko obloženih tablet (10 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

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

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/01/00234/001-024

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

Datum prve odobritve: 14. 12. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 11. 2016

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

19. 6. 2023