

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina v obliki 10,85 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina v obliki 21,69 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina v obliki 43,38 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki 86,76 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena Sortis 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 27,25 mg laktoze monohidrata in 0,00004 mg benzojske kisline.

Ena Sortis 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 54,50 mg laktoze monohidrata in 0,00008 mg benzojske kisline.

Ena Sortis 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 109,00 mg laktoze monohidrata in 0,00016 mg benzojske kisline.

Ena Sortis 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 218,00 mg laktoze monohidrata in 0,00032 mg benzojske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: bela okrogla filmsko obložena tableta s premerom 5,6 mm, ki ima na eni strani oznako "10" in na drugi strani oznako "ATV".

20 mg: bela okrogla filmsko obložena tableta s premerom 7,1 mm, ki ima na eni strani oznako "20" in na drugi strani oznako "ATV".

40 mg: bela okrogla filmsko obložena tableta s premerom 9,5 mm, ki ima na eni strani oznako "40" in na drugi strani oznako "ATV".

80 mg: bela okrogla filmsko obložena tableta s premerom 11,9 mm, ki ima na eni strani oznako "80" in na drugi strani oznako "ATV".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

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

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

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

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

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagajati v 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 Sortis enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji terapevtski odziv pa se ponavadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

#### *Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija*

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Sortis na dan. Odmerke 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.

#### *Homozigotna familiarna hiperholesterolemija*

Na voljo so le omejeni podatki (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 terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

### *Preprečevanje srčnožilnih bolezni*

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

#### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

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

#### *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).

#### *Starejši*

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

#### *Pediatrična populacija*

##### Hiperholesterolemija

Pediatrične bolnike lahko zdravijo samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pediatrične hiperlipidemije, potrebno pa je tudi redno spremljanje za oceno 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 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/jakosti so morda bolj primerne za to populacijo.

##### Način uporabe

Zdravilo Sortis je namenjeno za peroralno uporabo. Vsak dnevni odmerek atorvastatina je treba vzeti naenkrat ob kateremkoli času dneva, s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Sortis je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normale (ZMN)
- 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, protivirusnimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Okvara jeter

Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo na okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno ZMN, traja, je odmerek zdravila Sortis priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.8).

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

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

*Post hoc* analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali prehodno možgansko ishemijo (TIA - *Transient Ischemic Attack*), 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 preskušanje. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali 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 HMG-CoA lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo - ta je lahko smrtno nevarna, značilni zanjo pa so izrazito zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (> 10-kratna ZMN), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči odpoved ledvic.

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

#### *Pred zdravljenjem*

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin-kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze podedovanih mišičnih motenj

- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmernega uživanja alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo
- stanj, ko se lahko pojavi povišana plazemska koncentracija, kot so interakcije (glejte poglavje 4.5) in posebne populacije, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje.

Če je vrednost kreatin kinaze v izhodišču pomembno zvečana (> 5-kratna ZMN), zdravljenja ne začnemo.

### *Merjenje kreatin kinaze*

Vrednosti kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, ker je v teh primerih tolmačenje vrednosti težavno. Če je vrednost CK v izhodišču pomembno zvečana (> 5-kratna ZMN), je treba CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

### *Med zdravljenjem*

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CK. Če je vrednost CK pomembno zvečana (> 5-kratna ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CK ≤ 5-kratna ZMN.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvečanje vrednosti CK (> 10-kratna ZMN), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen 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, itraconazol, posakonazol, letermovir in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem itd). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. V primeru uporabe močnih zaviralcev encima CYP3A4 pride v poštev manjši začetni odmerek atorvastatina in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (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 rabdomiolizi (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 ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hudih okužb, je treba potrebo po sočasni uporabi zdravila Sortis in fusidne kisline pretehtati pri vsakem primeru posebej, zdravljenje pa izvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### 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).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Diabetes

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi ter da lahko pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj diabetesa povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je primerno formalno zdravljenje diabetesa. Zmanjšano tveganje za žilne bolezni, ki je posledica uporabe statinov, kljub temu odtehta to tveganje in zato le-to ne bi smelo biti razlog za prekinitve zdravljenja s statini. Bolnike s povečanim tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot tudi biokemično, v skladu z nacionalnimi smernicami.

#### 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 Sortis prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

## Pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

10 mg tablete

To zdravilo vsebuje 0,00004 mg benzojske kisline na tableto.

20 mg tablete

To zdravilo vsebuje 0,00008 mg benzojske kisline na tableto.

40 mg tablete

To zdravilo vsebuje 0,00016 mg benzojske kisline na tableto.

80 mg tablete

To zdravilo vsebuje 0,00032 mg benzojske kisline na tableto.

## **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, in sicer glikoprotein P (P-gp) ter beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2). Ob sočasni uporabi zdravila Sortis z zaviralci CYP3A4 ali zaviralci prenašalnih beljakovin se lahko pojavi povečana koncentracija atorvastatina v plazmi in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi atorvastatina in drugih zdravil, ki lahko sprožijo miopatijo, kot so fibrati in ezetimib (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### *Zaviralci CYP3A4*

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 vodijo do opazno povečane koncentracije atorvastatina (za natančnejše informacije glejte Preglednico 1, spodaj). Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.) se je treba, če je mogoče, izogniti. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba uporabiti manjši začetni in manjši največji odmerek atorvastatina. Priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično spremljamo (glejte Preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemsko koncentracijo atorvastatina (glejte Preglednico 1). Ob sočasni uporabi eritromicina in statinov so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij interakcij, s katerimi bi ocenili učinke amiodarona ali verapamila na atorvastatin, niso opravili. Amiodaron in verapamil sta zaviralca CYP3A4 in sočasna uporaba z atorvastatinom lahko vodi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zaradi tega je ob sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 potreben manjši največji odmerek atorvastatina in ustrezno klinično spremljanje ob uvedbi zdravljenja ali ob prilagajanju odmerka zaviralca.

### *Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, šentjanževka) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) je atorvastatin in rifampicin priporočljivo uporabiti hkrati, kajti uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina je povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Zato je treba ob sočasni uporabi učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati.

#### *Zaviralci prenašalcev*

Zaviralci prenašalnih beljakovin 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 atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na izpostavljenost atorvastatinu v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba 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/fibrati*

Uporaba fibratov samih je občasno povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba fibratov z atorvastatinom lahko zveča tveganje za nastanek teh težav. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek, ki še zagotavlja terapevtski cilj, in klinično spremljati bolnike (glejte poglavje 4.4).

#### *Ezetimib*

Uporaba ezetimiba samega je povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Zato se lahko med sočasno uporabo ezetimiba in atorvastatina poveča tveganje za nastanek teh težav. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje takih bolnikov.

#### *Holestipol*

Ob sočasni uporabi holestipola z zdravilom Sortis so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila zdravilo Sortis in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

#### *Fusidna kislina*

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 uporabljana zdravila

### *Digoksin*

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

### *Peroralni kontraceptivi*

Sočasna uporaba zdravila Sortis s peroralnimi kontraceptivi je zvečala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

### *Varfarin*

V kliničnem preskušanju so bolniki poleg kroničnega zdravljenja z varfarinom sočasno prejeli atorvastatin v odmerku 80 mg na dan, kar je povzročilo majhno skrajšanje protrombinskega časa (približno 1,7 sekunde) med prvimi 4 dnevi jemanja; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe atorvastatina. Kljub temu, da so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulantmi, je treba pri bolnikih, ki prejemajo kumarinske antikoagulate, pred pričetkom in med samim zdravljenjem z atorvastatinom dovolj pogosto določiti protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v razmikih, ki jih priporočajo za bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali se zdravljenje z atorvastatinom prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso prejeli antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami 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: Učinek sočasno uporabljanih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

sočasno uporabljano zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		
	odmerek (mg)	razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	klinično priporočilo <sup>#</sup>
glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	9,4	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg atorvastatina dnevno. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg OD, 28 dni	8,7	
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD, 4 dni	5,9	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje
klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD, 8 dni	4,5	

			bolnikov.
sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5- 7 dne, 8. dan povečan na 400 mg BID), dnevi 4-18, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg OD, 4 dni	3,9	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD, 4 dni	3,4	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	2,3	
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 28 dni	1,74	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	1,51	Po uvedbi ali prilagajanju odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	1,33	Priporočljiv je manjši največji odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, SD	1,18	Ni posebnih priporočil.
cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg OD, 2 tedna	1,00	Ni posebnih priporočil.
holestipol 10 g BID, 24 tednov	40 mg OD, 8 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 mL QID, 17 dni	10 mg OD, 15 dni	0,66	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg OD, 7 dni (sočasno uporabljan)	40 mg SD	1,12	V primerih, ko se sočasni uporabi z atorvastatinom ne da izogniti, je priporočljiva sočasna uporaba rifampicina in atorvastatina ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg OD, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg SD	0,20	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem

			odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
--	--	--	--

- ⊗ Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljano zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).
- # Glejte poglavje 4.4 in 4.5 za klinični pomen.
- \* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca grenivkinega soka je zmanjšal AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih (atorvastatin in presnovki) zaviralcev reduktaze HMG-CoA za 1,3-krat.
- \*\* Razmerje na podlagi enega vzorca, odvzetega 8–16 ur po odmerku.
- OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan

## Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljanih zdravil

režim odmerjanja atorvastatina	sočasno uporabljano zdravilo		
	zdravilo/odmerek (mg)	razmerje AUC <sup>⊗</sup>	klinično priporočilo
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg OD, 22 dni	peroralni kontraceptivi OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnih priporočil.
80 mg OD, 15 dni	* fenazon, 600 mg SD	1,03	Ni posebnih priporočil.
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 dni	0,73	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.

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

\* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona. OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

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

### Nosečnost

Zdravilo Sortis je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Varnost pri nosečnicah ni ugotovljena. Na nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Poročali so o redkih primerih prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Izsledki študij na živalih so pokazali vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zniža fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno ima prenehanje zdravljenja s hipolipemičnimi zdravili med nosečnostjo malo vpliva na dolgoročno tveganje za pojav primarne hiperholesterolemije.

Nosečnice, ženske, ki poskušajo zanositi ali ženske, ki slutijo, da so noseče, iz omenjenih razlogov zdravila Sortis ne smejo uporabljati. Zdravljenje z zdravilom Sortis je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo Sortis, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojiti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

V študijah na živalih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

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

Zdravilo Sortis ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Analiza podatkovne baze s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj atorvastatina pri 16.066 bolnikih (8.755 zdravljenih z zdravilom Sortis in 7.311 s placebom), 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.

Naslednji pregled prikazuje profil neželenih učinkov zdravila Sortis na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav in obsežnih izkušenj v obdobju trženja.

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene skladno z naslednjim dogovorom: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (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, zvečanje telesne mase, anoreksija

### Psihiatrične motnje

Občasno: nočne more, nespečnost

### Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol

Občasno: omotica, parestezija, hipestezija, disgevizija, amnezija

Redko: periferna nevropatija

Neznana: miastenija gravis

### Očesne bolezni

Občasno: zamegljen vid  
Redko: motnje vida  
Neznana: očesna miastenija

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus  
Zelo redko: poslabšanje sluha

### 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: odpoved jeter

### Bolezni kože in podkožja

Občasno: urtikarija, kožni izpuščaj, pruritus, alopecija  
Redko: angionevrotični edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo)

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični krči, oteklost sklepov, bolečina v hrbtu  
Občasno: bolečina v vratu, utrujenost mišic  
Redko: mioopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišic, poškodba kite, ki jo včasih spremlja pretrganje  
Zelo redko: lupusu podoben sindrom  
Neznana: imunsko posredovana nekrotizirajoča mioopatija (glejte poglavje 4.4)

### Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: ginekomastija

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

### Preiskave

Pogosto: nenormalen test delovanja jeter, zvišanje kreatin-kinaze v krvi  
Občasno: pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Sortis, poročajo o zvečanju vrednosti serumskih transaminaz. Te spremembe so ponavadi blage in prehodne ter zdravljenja zaradi njih ni treba prekiniti. Klinično pomembno zvečanje vrednosti (> 3-kratna ZMN) serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Sortis. Zvečanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

Zvečanje vrednosti kreatin kinaze (CK), ki je presegalo 3-kratno ZMN, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Sortis, kar je podobno kot v kliničnih raziskavah z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Zvečanje nad 10-kratno ZMN se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Sortis (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.

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 učinkih:

- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemoma so poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4)
- diabetes: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, anamneza hipertenzije)

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

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

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

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

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

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

### Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V odprto, 8 tedensko, multicentrično preskušanje zdravila v programu sočutne uporabe z izbirno fazo podaljšanja za spremenljivo dobo je bilo vključenih 335 bolnikov. Od teh je bilo 89 bolnikov s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo srednje znižanje holesterola LDL približno 20 %. Atorvastatin so dajali v odmerkih do 80 mg/dan.

### Ateroskleroza

V preskušanju 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 nižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega nižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z IVUZ so v tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem 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 preskušanju 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 preskušanju niso preiskovali učinka intenzivnega nižanja lipidov na srčnožilne opazovane dogodke (tj. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini z atorvastatinom se je holesterol LDL z izhodiščnih  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) znižal na povprečno  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl), v skupini s pravastatinom pa z izhodiščnih  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) na povprečno  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) (p < 0,0001). Atorvastatin je tudi pomembno znižal povprečni celokupni holesterol za 34,1 % (pravastatin: - 18,4 %, p < 0,0001), povprečno koncentracijo trigliceridov za 20 % (pravastatin: - 6,8 %, p < 0,0009) in povprečni apolipoprotein B za 39,1 % (pravastatin: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je zvišal povprečni holesterol HDL za 2,9 % (pravastatin: + 5,6 %, p = n.s.). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju znižal za 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Rezultati preskušanja temeljijo na odmerku 80 mg, zato jih ni mogoče ekstrapolirati na manjše odmerke.

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

V študiji učinka intenzivnega nižanja lipidov na pomembne srčnožilne opazovane dogodke niso preučevali. Zaradi tega klinična pomembnost rezultatov za primarno in sekundarno preventivo srčnožilnih dogodkov ni znana.

### Akutni koronarni sindrom

V preskušanju MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1.538; placebo n = 1.548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina pektoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg 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 preskušanju MIRACL skladen z navedbami v poglavju 4.8.

### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, s placebo nadzorovanem preskušanju 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 celokupnega holesterola  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčnožilnega tveganja: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol:holesterol HDL  $> 6$ , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi srčnožilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5.168), bodisi s placebo (n = 5.137).

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

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

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

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 srčnožilna 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 terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69),  $p = 0,00008$ ), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17),  $p = 0,287$ ).

Učinek atorvastatina na srčnožilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevalo bolnike z diabetesom tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčnožilne bolezni ter s koncentracijo holesterola LDL  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolniki so prejeli bodisi atorvastatin v odmerku 10 mg na dan ( $n = 1.428$ ), bodisi placebo ( $n = 1.410$ ), povprečno spremljanje pa 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, smrt zaradi akutne KSB, nestabilna angina pectoris, obvodna operacija koronarne arterije, PTKA, revaskularizacija, možganska kap)	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi s 64	1,9 %	0,0070
možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	48 %	21 v primerjavi z 39	1,3 %	0,0163

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

AMI = akutni miokardni infarkt; KSB = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt; PTKA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

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

#### Ponovna možganska kap

V preskušanju 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 prehodno možgansko ishemijo (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol

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

Atorvastatin 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95 % IZ, 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 % (216/2.365) in med prejemniki placeba 8,9 % (211/2.366).

*Post hoc* analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) in povečal incidenco hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ).

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

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in s placebom 9,1 % (64/701).

### Pediatrična populacija

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

Pri otrocih in mladostnikih z genetsko potrjeno heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom LDL  $\geq 4$  mmol/l je bilo opravljeno 8-tedensko odprto preskušanje 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 v skupini A je bil 5 mg na dan v obliki žvečljive tablete, v skupini B pa 10 mg na dan v obliki tablete. Odmerek atorvastatina je bilo dovoljeno podvojiti, če preskušanelec v 4. tednu ni dosegel ciljne vrednosti holesterola LDL  $< 3,35$  mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal.

Povprečne vrednosti holesterola LDL, celokupnega holesterola, holesterola VLDL in apolipoproteina B so se pri vseh preskušancih zmanjšale do 2. tedna. Pri preskušancih, 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 preskušanci 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 celokupnega holesterola 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 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 apoliipoprotein B.

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

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

Dodatno pediatrično preskušanje atorvastatina v primerjavi s holestipolom pri bolnikih s hiperholesterolemijo, starih od 10 do 18 let, je pokazalo, da je atorvastatin (n = 25) po 26 tednih

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

Preskušanje zdravila v okviru programa 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). Preskušanje je trajalo 3 leta: vrednost holesterola LDL se je znižala za 36 %.

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) doseže v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet atorvastatina je njegova biološka uporabnost v primerjavi s peroralno raztopino od 95 do 99 %. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali 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 reduktazo HMG-CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

### Izločanje

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

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 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.

### *Pediatrična populacija*

V odprtem 8-tedenskem preskušanju 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 tabletah. 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 pediatričnih preiskovancih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksi-atorvastatinu so ugotovili dosledna znižanja holesterola LDL in celokupnega holesterola.

### *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 med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

### *Okvara ledvic*

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

### *Okvara jeter*

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

### *Polimorfizem SLCO1B1*

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdmiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem na genu, ki kodira OATP1B1 (SLCO1b1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je mogoča tudi genetska okvara privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Atorvastatin v naboru štirih testov *in vitro* in enega preskusa *in vivo* ni pokazal mutagenega in klastogenega potenciala. Atorvastatin ni karcinogen za podgane, vendar pa je pri velikih odmerkih pri miših (od 6- do 11-krat večji dosežen  $AUC_{(0-24h)}$ ), kot pa pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku) povzročil adenom jetrnih celic pri samcih in karcinom jetrnih celic pri samicah.

Iz eksperimentalnih poskusov na živalih obstajajo dokazi, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, zajcih in psih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar pa so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, pri podganah in zajcih opazili toksičnost za plod. Med izpostavljenostjo samice velikim odmerkom atorvastatina je bil razvoj potomca podgane zakasnel in postnatalno preživetje se je zmanjšalo. Pri podganah obstajajo

dokazi o prehajanju preko placente. Pri podganah je koncentracija atorvastatina v plazmi podobna koncentraciji v mleku. Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

- kalcijev karbonat
- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- premreženi natrijev karmelozat
- polisorbat 80
- hidroksiopropilceluloza
- magnezijev stearat

#### Filmska obloga

Filmska obloga vsebuje:

- hipromeloza
- makrogol 8000
- titanov dioksid (E171)
- smukec

Simetikonska emulzija vsebuje:

- simetikon
- stearatni emulgatorji (polisorbat 65, makrogol stearat 400, glicerilmonostearat 40-55)
- zgoščevalca (metilceluloza, ksantanski gumi)
- benzojska kislina (E210)
- sorbinska kislina
- žveplova kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti so sestavljeni iz filma za oblikovanje (poliamid/aluminijska folija/polivinilklorid) in toplotno zavarjenega hrbišča (aluminijska folija/vinil).

Plastenka je iz HDPE, vsebuje sušilno sredstvo in je zaprta z za otroke varno zaporko.

Pretisni omoti s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami. Bolnišnična pakiranja s 50, 84, 100, 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženimi tabletami. Plastenke iz HDPE z 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

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

H/00/01447/001-076

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

Datum prve odobritve: 02.06.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 30.03.2013

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

27. 03. 2023