

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Tulip 10 mg filmsko obložene tablete**

**Tulip 20 mg filmsko obložene tablete**

**Tulip 40 mg filmsko obložene tablete**

**Tulip 80 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Tulip 10 mg filmsko obložene tablete*

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina v obliki 10,34 mg kalcijevega atorvastatinata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 33,06 mg laktoze v obliki 34,80 mg laktoze monohidrat.

*Tulip 20 mg filmsko obložene tablete*

Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina v obliki 20,68 mg kalcijevega atorvastatinata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 33,06 mg laktoze v obliki 34,80 mg laktoze monohidrat.

*Tulip 40 mg filmsko obložene tablete*

Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina v obliki 41,36 mg kalcijevega atorvastatinata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 66,12 mg laktoze v obliki 69,60 mg laktoze monohidrat.

*Tulip 80 mg filmsko obložene tablete*

Ena 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki 82,7 mg kalcijevega atorvastatinata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 132,24 mg laktoze v obliki 139,20 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tulip 10 mg tablete so bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne, z napisom »HLA 10« na eni strani.

Tulip 20 mg tablete so svetlo rumene, okrogle, bikonveksne, z napisom »HLA 20« na eni strani.

Tulip 40 mg tablete so svetlo rumene, okrogle, bikonveksne, z napisom »HLA 40« na eni strani.

Tulip 80 mg tablete so svetlo rumene, ovalne, bikonveksne, z napisom »HLA 80« na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

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

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

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri odraslih bolnikih, za katere so ocenili, da je pri njih prisotno veliko tveganje za pojav prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek pri obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

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

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

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

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

#### Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila Tulip 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 družinska hiperholesterolemija

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

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti ali kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

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

### Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba zdravilo Tulip uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Tulip 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 presegati 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 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 družinsko 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. Prilaganje odmerka do odmerka 80 mg na dan podpirajo podatki iz študij pri odraslih in omejeni klinični podatki iz študij pri otrocih s heterozigotno družinsko 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 in grazoprevin, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, odmerek atorvastatina ne sme presežati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Način uporabe

Zdravilo Tulip se uporablja peroralno. Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadar koli čez dan, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Tulip je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM);
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6);
- pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

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

#### Učinki na jetra

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

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

#### 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 incidenco hemoragične možganske kapi pri

bolnikov, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

### Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktaze, lahko tudi atorvastatin v redkih primerih 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 kreatinin kinaze (CK) (> 10-kratna ZNM) – mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči odpoved ledvic.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini (vključno z atorvastatinom) ali po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - *immune-mediated necrotising myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

### ***Pred zdravljenjem***

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo.

Vrednost CK je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze podedovanih mišičnih bolezni
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmernega uživanja alkohola v anamnezi
- pri starejših osebah (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; priporočeno je klinično nadziranje. Če je vrednost kreatinin kinaze izhodiščno zelo velika (> 5-kratna ZNM), zdravljenja ne začnemo.

### ***Merjenje kreatin kinaze***

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je vrednost CK izhodiščno zelo velika (> 5-kratna ZNM), 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 zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.

- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CK  $\leq$  5-kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CK ( $>$  10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr.: ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja), 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 potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja takšnega sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočeno uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. V primeru uporabe močnih zaviralcev encima CYP3A4 pride v poštev manjši začetni odmerek atorvastatina in priporočeno je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatin se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali še 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, za katere se smatra, da je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli statine v kombinaciji s fusidno kislino, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je potrebno svetovati naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z atorvastatinom in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

### Pediatrična populacija

V 3-letni študiji, na podlagi ocene splošne zrelosti in razvoja, ocene stopnje po Tannerju, ter merjenju višine in telesne mase, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov na rast in spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.8).

### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezn 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 bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot razred zdravil zvišujejo koncentracijo glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni ustvarijo takšno raven hiperglikemije, ki običajno zahteva formalno obliko zdravljenja sladkorne bolezni. Ker pa statini zmanjšajo tveganje za žilne bolezni, to odtehta tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato slednje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike z dejavniki tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

### Pomožne snovi

Zdravilo Tulip 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'.

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

### Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokromom 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 beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 - *multi-drug resistance protein 1*) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko povzroči zvečanje koncentracij atorvastatina v plazmi in poveča tveganje za pojav miopatije. Tveganje je lahko povečano tudi pri sočasni uporabi atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, npr. derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

### *Zaviralci CYP3A4*

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 občutno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1, spodaj). Če je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) in zaviralci HIV proteaze, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.). Kadar se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o manjših začetnih in manjših najvišjih odmerkih atorvastatina. Priporočeno je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (kot so eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1). Povečano tveganje za miopatijo so opazili pri sočasni uporabi eritromicina in statinov. Študije medsebojnega delovanja za vrednotenje učinkov amiodarona ali verapamila na atorvastatin niso bile izvedene. Tako za amiodaron kot verapamil je znano, da zavirata delovanje CYP3A4 in njuna sočasna uporaba z atorvastatinom ima

lahko za posledico povečano izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina. Pri sočasni uporabi atorvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 je priporočeno ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnike je treba ustrezno klinično spremljati tudi po uvedbi ali po prilagoditvi odmerka zaviralca.

#### *Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenza, rifampina, šentjanževke) lahko v različnem obsegu zmanjšuje koncentracije atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma interakcije rifampina (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje prenašalca OATP1B1, ki sodeluje pri privzemu v hepatocite) je sočasno dajanje atorvastatina z rifampinom priporočeno. Dajanje atorvastatina po dajanju rifampina je povezano s pomembnim zmanjšanjem koncentracij atorvastatina v plazmi. Učinek rifampina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan in če je sočasna uporaba neizogibna, je treba bolnike skrbno spremljati, da zagotovimo učinkovitost zdravljenja.

#### *Zaviralci prenašalcev*

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, letermovir) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

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

#### *Gemfibrozil / derivati fibrinske kisline*

Uporaba fibratov samih je občasno povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov je lahko povečano ob sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina. Če se sočasnemu uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina, s katerim še dosežemo terapevtski učinek, bolnika pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### *Ezetimib*

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

#### *Holestipol*

Kadar je bil holestipol uporabljen sočasno z zdravilom Tulip, so bile plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, kadar sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena sočasno, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno samostojno.

#### *Fusidna kislina*

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.



Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z atorvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte tudi poglavje 4.4).

#### *Kolhicin*

Čeprav študije medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso bile izvedene, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije, zato je pri hkratnem predpisovanju atorvastatina in kolhicina potrebna previdnost.

#### Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

##### *Digoksin*

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnotežja nekoliko povečale. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

##### *Peroralni kontraceptivi*

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

##### *Varfarin*

V klinični študiji bolnikov, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina v dnevnem odmerku 80 mg v prvih 4 dneh uporabe povzročila malenkostno skrajšanje protrombinskega časa za 1,7 sekunde. Ta čas se je v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom normaliziral. Čeprav so poročali o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulanti, je treba pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, pred začetkom zdravljenja z atorvastatinom izmeriti protrombinski čas in ga nato v začetni fazi zdravljenja dovolj pogosto kontrolirati, da zagotovimo, da ni prišlo do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko ugotovimo, da se protrombinski čas ne spreminja, ga lahko preverjamo v časovnih presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki dobivajo kumarinske antikoagulate. Če odmerek atorvastatina spremenimo ali zdravljenje z njim ukinito, je treba celoten postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvijo ali 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.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	razmerje v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinična priporočila <sup>#</sup>

glecaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	10 mg, OD, 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glecaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, naj odmerek atorvastatina ne preseže 10 mg atorvastatina na dan. Priporočeno je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg na 8 ur, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalni 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 potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, je priporočeno uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, se priporoča ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD, 8 dni	4,5	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, je priporočeno uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od dneva 5-7, povečan na 400 mg BID na dan 8), dnevi 4-18, 30 min po dajanju odmerka atorvastatina	40 mg OD, 4 dni	3,9	
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	
letermovir 480 mg enkrat dnevno, 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.

sok grenivke, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Sočasno uživanje večjih količin soka grenivke in atorvastatina ni priporočeno.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	1,51	Po uvedbi ali prilagajanju odmerkov diltiazema je priporočeno takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	1,33	Priporočeno je zmanjšati največji odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
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, 28 tednov	40 mg OD, 28 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevega in aluminijevega hidroksida, 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.
rifampin 600 mg OD, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, SD	1,12	Če je sočasna uporaba neizogibna, je pri sočasni uporabi atorvastatina z rifampinom, priporočeno klinično spremljanje bolnika.
rifampin 600 mg OD, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, SD	0,20	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg, SD	1,35	Priporočeno je zmanjšati začetni odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg, SD	1,03	Priporočeno je zmanjšati začetni odmerek in takšne bolnike ustrezno klinično spremljati.
boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg, SD	2,3	Priporočen 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).

# Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

\* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca soka grenivke je imelo za posledico tudi 20,4-odstotno zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Uživanje velikih količin soka grenivke (5 dni več kot 1,2 l na dan) je povzročilo 2,5-kratno povečanje AUC atorvastatina 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 uporabljenih zdravil**

Režim odmerjanja atorvastatina	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	zdravilo/odmerek (mg)	razmerje AUC <sup>&amp;</sup>	Klinična priporočila
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba skrbno 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 1400 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 (atorvastatin in sočasno dano zdravilo v primerjavi z uporabo samega atorvastatina).

\* Po sočasnem dajanju večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je bil vpliv na očistek fenazona majhen ali nezaznaven.

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 ustrezno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Zdravilo Tulip je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Varnosti atorvastatina pri nosečnicah niso dokazali. Kontrolirane klinične študije atorvastatina pri nosečnicah niso bile izvedene. Obstajajo redka poročila o pojavu prirojenih anomalij po intrauterini izpostavljenosti ploda zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Izsledki študij na živalih so pokazali vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnic z atorvastatinom lahko plodu zniža raven mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prekinitiv jemanja hipolipemikov med nosečnostjo praviloma ne bi smela pomembno vplivati na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Iz navedenih razlogov se zdravila Tulip ne sme uporabljati pri ženskah, ki so noseče, poskušajo zanositi ali menijo, da so noseče. Zdravljenje z atorvastatinom je treba prekiniti v času nosečnosti ali dokler se nosečnosti ne izključi (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

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

### Plodnost

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

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

Atorvastatin 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 (8.755 zdravljenih z atorvastatinom in 7.311 s placebo) zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, in 4,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj z atorvastatinom po njegovem prihodu na tržišče je bil oblikovan naslednji profil neželenih učinkov atorvastatina.

Ocenjene pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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)

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	redki
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	pogosti

	anafilaksija	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosti
	hipoglikemija, zvečanje telesne mase, anoreksija	občasni
Psihiatrične motnje	nočne more, nespečnost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, parestezija, hipestezija, disgevzija, amnezija	občasni
	periferna nevropatija	redki
Očesne bolezni	zamegljen vid	občasni
	motnje vida	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni
	poslabšanje sluha	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina, epistaksa	pogosti
Bolezni prebavil	zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska	pogosti
	bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, kolcanje, pankreatitis	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	občasni
	holestaza	redki
	odpoved jeter	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija	občasni
	angionevrotični edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo)	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, bolečina v okončinah, mišični krči, oteklost sklepov, bolečina v hrbtu	pogosti
	bolečina v vratu, utrujenost mišic	občasni
	miopatija, miozitis, rabdomioliza, pretrganje mišice, poškodba kite, ki jo včasih spremlja pretrganje	redko
	sindrom, podoben lupusu	zelo redki
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)	neznana
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	slabo počutje, astenija, bolečine v prsih, periferni edemi, utrujenost, pireksija	občasni

Preiskave	nenormalen test delovanja jeter, zvišanje kreatin-kinaze v krvi	pogosti
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	občasni

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze so tudi pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, poročali o zvišanju serumskih transaminaz. Te spremembe so bile ponavadi blage in prehodne, zdravljenja pa zaradi njih ni bilo treba prekiniti. Do klinično pomembnega povišanja ravni (> 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) serumskih transaminaz je prišlo pri 0,8% bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Ta povišanja so bila povezana z velikostjo odmerka in so bila pri vseh bolnikih reverzibilna.

Zvečanje vrednosti kreatin kinaze (CK), ki je preseglo 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, podobno kot v kliničnih študijah drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zvečanje nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, se je pojavilo pri 0,4% bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 10 do 17 let, zdravljeni z atorvastatinom, so imeli profil neželenih učinkov na splošno podoben profilu pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Najpogostejši neželeni učinki v obeh skupinah, ne glede na oceno vzročnosti, so bile okužbe. V 3-letni študiji na podlagi ocene splošne zrelosti in razvoja po Tannerju ter meritvah višine in teže niso opazili klinično pomembnega učinka na rast in spolno zorenje. Profil varnosti in tolerabilnosti pri pediatričnih bolnikih je bil podoben znanim varnostnim profilom 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)
- Sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišane ravni trigliceridov, 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 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, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za prevelik odmerik atorvastatina 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 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-koencim A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetra trigliceride in holesterol vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična varnost in učinkovitost

V študiji odzivanja na velikost odmerkov je atorvastatin znižal koncentracijo celokupnega holesterola (za 30% - 46%), LDL holesterola (za 41% - 61%), apolipoproteina B (za 34% - 50%) in trigliceridov (za 14% - 33%), medtem ko je v spremenljivem obsegu povečal ravni HDL holesterola in apolipoproteina A1. Ti rezultati veljajo za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, za bolnike z nedružinsko hiperholesterolemijo in bolnike z mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od insulina.

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

Homozigotna družinska hiperholesterolemija



V multicentrično, 8-tedensko, odprto študijo sočutne uporabe z možnostjo različno dolgih faz podaljšanja, je bilo vključenih 335 bolnikov, od katerih jih je imelo 89 homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bil srednji odstotek spremembe znižanje LDL holesterola približno 20 %. Bolniki so dobivali atorvastatin v odmerkih do 80 mg na dan.

### Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering study*) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo med angiografijo z znotrajžilnim ultrazvokom ocenjevali učinek intenzivnega zniževanja lipidov z atorvastatinom v odmerku 80 mg in standardne stopnje zniževanja lipidov s pravastatinom v odmerku 40 mg na koronarno ateroskleroza. V tej randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, nadzorovani klinični študiji je bil znotrajžilni ultrazvok narejen na začetku ter pri 18 mesecih pri 502 bolnikih. V skupini, ki je prejela atorvastatin (n=253), niso opazili napredovanja ateroskleroze.

Srednji odstotek spremembe celotnega volumna ateromov (primarni kriterij študije), v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, je bil -0,4 % (p=0,98) v skupini, ki je prejela atorvastatin, in +2,7 % (p=0,001) v skupini, ki je prejela pravastatin (n=249). V primerjavi s pravastatinom so bili učinki atorvastatina statistično pomembni (p=0,02). Učinkov intenzivnega zniževanja lipidov na srčno-žilne končne opazovane dogodke (npr. potreba po revaskularizaciji, neusodni miokardni infarkt, koronarna smrt) v tej študiji niso preučevali.

V skupini, ki je prejela atorvastatin, se je LDL holesterol zmanjšal na mediano vrednost 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) od izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) v skupini, ki je prejela pravastatin, pa se je LDL holesterol zmanjšal na mediano vrednost 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) od izhodiščne vrednosti 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). Prav tako je atorvastatin pomembno znižal srednji celokupni holesterol za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p<0,0001), mediano vrednost TG za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p<0,0009), in mediano vrednost apolipoproteina B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p<0,0001). Atorvastatin je zvišal mediano vrednost HDL holesterola za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). V skupini, ki je prejela atorvastatin, so zabeležili 36,4-odstotno povprečno znižanje reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s 5,2-odstotnim znižanjem v skupini, ki je prejela pravastatin (p<0,0001).

Rezultati študije se nanašajo na odmerke jakosti 80 mg in jih zato ni mogoče ekstrapolirati na odmerke nižje jakosti.

Rezultati študij varnostnega profila in prenašanja obeh zdravil, so bili za obe skupini primerljivi.

Učinka intenzivnega zniževanja lipidov na pomembne srčno-žilne dogodke v tej študiji niso preučevali. Zato klinični pomen teh rezultatov glede na primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ni znan.

### Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg ovrednotili pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n=1.538; placebo n=1.548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina). Zdravljenje se je začelo v akutni fazi po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg na dan je podaljšalo čas do pojava kombiniranega primarnega končnega dogodka opazovanja, ki je bil opredeljen kot smrt zaradi vseh vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, neusodni srčni zastoj ali angina pectoris z znaki miokardne ishemije, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, kar kaže na zmanjšanje

tveganja za 16 % ( $p=0,048$ ). Takšno zmanjšanje tveganja je bilo predvsem posledica 26-odstotnega zmanjšanja ponovnih hospitalizacij zaradi angine pektoris z znaki miokardne ishemije ( $p=0,018$ ). Druge sekundarne končne točke opazovanja same po sebi niso bile statistično pomembne (na splošno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Varnostni profil atorvastatina v študiji MIRACL je bil skladen s tem, kar je opisano v poglavju 4.8.

#### Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji poimenovani ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so imeli hipertenzijo, stari so bili od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pektoris in so imeli koncentracije trigliceridov  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, predhodno določenih dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, sladkorna bolezen, koronarna srčna bolezen pri sorodniku v prvem kolenu v anamnezi, razmerje celokupni holesterol:HDL holesterol  $> 6$ , obolenje perifernih žil, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti pri EKG, proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da bi pri vseh vključenih bolnikih obstajalo veliko tveganje za pojav prvega srčno-žilnega dogodka.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivi (zdravljenje, ki je temeljilo bodisi na amlodipinu ali na atenololu) in bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ( $n = 5.168$ ), bodisi s placebom ( $n = 5.137$ ).

Vpliv 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
KSB s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36%	100 v primerjavi s 154	1,1%	0,0005
Skupno število srčno-žilnih dogodkov in revaskularizacijskih postopkov	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, do katerih pride v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 let.				
KSB = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.				

Skupna umrljivost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni 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 ugotovili pri moških, niso pa ga mogli potrditi tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostnost pojavljanja dogodkov v ženski podskupini manjša. Skupna umrljivost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Prisotno je bilo pomembno medsebojno delovanje tega zdravljenja in izhodiščnega

antihipertenzivnega zdravljenja. 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-žilno bolezen s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenjevali tudi v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji poimenovanem CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 40 do 75 let, brez srčno-žilnih bolezni v predhodni anamnezi ter s koncentracijo LDL holesterola  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) in koncentracijo trigliceridov  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času študije, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ( $n = 1.428$ ), bodisi s placebom ( $n = 1.410$ ); povprečna dolžina spremljanja je znašala 3,9 let.

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

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

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

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

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo LDL holesterola. Opažena je bila ugodna smer razvoja kar zadeva stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z atorvastatinom,  $p = 0,0592$ ).

#### Ponovna možganska kap

V študiji poimenovani SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv atorvastatina v odmerku 80 mg na dan oz. placebo na možgansko kap ovrednotili pri 4731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali prehodni napad ishemije (TIA), v anamnezi pa niso imeli koronarne srčne bolezni (CHD). Med bolniki je bilo 60% moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečna starost 63 let) in povprečna izhodiščna raven LDL

je znašala 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečna raven LDL holesterola je bila 73 mg/dl (1,9 mmol/l) med zdravljenjem z atorvastatinom in 129 mg/dl (3,3 mmol/l) med zdravljenjem s placebom. Mediana vrednost časa spremljanja je znašala 4,9 let.

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

*Post hoc* analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal pogostnost pojavljanja ishemične možganske kapi (218/2365, 9,2% v primerjavi z 274/2366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) in povečal pogostnost pojavljanja hemoragične možganske kapi (55/2365, 2,3% v primerjavi s 33/2.366, 1,4%,  $p = 0,02$ ).

- Tveganje za pojav hemoragične možganske kapi je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 pri atorvastatinu v primerjavi z 2/48 pri placebu, razmerje tveganja 4,06, 95% IZ, 0,94–19,57), tveganje za pojav ishemične možganske kapi pa je bilo med skupinama podobno (3/45 pri atorvastatinu in 2/48 pri placebu, razmerje tveganja 1,64, 95% IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za pojav hemoragične možganske kapi je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunarni infarkt (20/708 pri atorvastatinu v primerjavi s 4/701 pri placebu, razmerje tveganja 4,99, 95% IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih obenem tveganje za pojav ishemične možganske kapi manjše (79/708 pri atorvastatinu v primerjavi s 102/701 pri placebu, razmerje tveganja 0,76, 95% IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za pojav možganske kapi 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 pri atorvastatinu 10,9% (77/708), pri placebu pa 9,1% (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  $\geq 4$  mmol/l je bila opravljena 8-tedenska odprta študija za oceno farmakokinetike, farmakodinamike ter varnosti in prenašanja atorvastatina. Vključenih je bilo skupno 39 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 17 let. Skupina A je vključevala 15 otrok, starih od 6 do 12 let in s stopnjo 1 po Tannerju. Skupina B je vključevala 24 otrok, starih od 10 do 17 let in s stopnjo  $\geq 2$  po Tannerju.

Začetni odmerek atorvastatina je bil v skupini A 5 mg na dan v 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  $< 3,35$  mmol/l, in če je atorvastatin dobro prenašal. Povprečne ravni holesterola LDL, celokupnega holesterola, holesterola VLDL in apolipoproteina B so se pri vseh preiskovancih zmanjšale do 2. tedna. Pri preiskovancih, ki so jim odmerek podvojili, so dodatno zmanjšanje ugotovili že po dveh tednih, na prvi kontroli, po povečanju odmerka. Povprečno odstotno zmanjšanje 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 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)#	B
Izhodišče	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**	
30. mesec	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*	
36. mesec/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***	
»36. mesec/ET« vključuje podatke zadnjega obiska za preskušance, ki so sodelovanje v študiji zaključili pred načrtovano 36-mesečno časovno točko, in podatke za preskušance, ki so sodelovali vseh 36 mesecev »*« = vrednost n po 30 mesecih za ta parameter je bila 207; »**« = Vrednost n ob izhodišču za ta parameter je bila 270; »***« = Vrednost n po 36. mesecih/ET za ta parameter je bila 243; »#« = g/l za apolipoprotein B.							

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki ji je sledila odprta faza, so 187 fantov in deklet (po nastopu menstruacije), starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,1 leta) s heterozigotno 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 bila raven holesterola 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 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 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 srčnožilnih dogodkov (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; najvišje koncentracije 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 dano raztopino 95% do 99%. Absolutna biološka razpoložljivost atorvastatina je približno 12%, sistemska razpoložljivost zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo pa približno 30%. Majhno sistemska razpoložljivost pripisujejo predsistemskemu odstranjevanju v sluznici prebavil in/ali presnavljanju pri prvem prehodu skozi jetra.

### 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 produkte beta oksidacije. Poleg drugih poti poteka nadaljnje presnavljanje teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo HMG-CoA reduktazo enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo v obtoku se pripisuje aktivnim presnovkom.

## Izločanje

Atorvastatin se po presnavljanju v jetrih in/ali zunaj jeter izloča predvsem z žolčem. Zdi se, da pri zdravlilu ne prihaja do pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh znaša približno 14 ur. Razpolovni čas zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo 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 beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

## Posebne populacije

*Starejše osebe:* Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, medtem ko so učinki na lipide primerljivi s tistimi, ki se jih ugotavlja pri mlajših bolnikih.

*Pediatrična populacija:* V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju (n = 15) in stopnjo  $\geq 2$  (n = 24) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo in izhodiščnim holesterolom  $LDL \geq 4$  mmol/l dobivali enkrat na dan 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 pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledno znižanje 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 kot pri moških). Te 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 koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

*Okvara jeter:* Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zaradi alkohola (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 gena SLOC1B1:* pri prehodu vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA v jetra, vključno z atorvastatinom, sodeluje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom gena SLOC1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar ima lahko za posledico povečano tveganje za pojav rabdomiolize (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te genotipske različice (c.521TT). Pri teh bolnikih obstaja tudi verjetnost gensko okvarjenega privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V naboru 4 testov *in vitro* in 1 preskusa *in vivo* atorvastatin ni imel mutagenega ali klastogenega delovanja. Atorvastatin pri podganah ni deloval kancerogeno, pri miših pa so bili visoki odmerki (ki so povzročili 6 do 11-krat večjo sistemsko izpostavljenost glede na vrednosti AUC<sub>0-24</sub>, dosežene pri človeku po uporabi najvišjega priporočenega odmerka) povezani s hepatocelularnimi adenomi pri samcih in hepatocelularnimi karcinomi pri samicah.

Študije na živalih so dokazale, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni deloval teratogeno, vendar pa so pri odmerkih, toksičnih za breje samice, škodljive učinke na plod opazili pri podganah in kuncih. Pri izpostavljenosti bregih samic visokim odmerkom atorvastatina je bil razvoj podganjih mladičev upočasjen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah obstajajo dokazi prehajanja skozi placento. Pri podganah so koncentracije atorvastatina v plazmi podobne kot koncentracije v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### **Tulip 10 mg filmsko obložene tablete**

Jedro: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), polisorbat 80 (E433), težki magnezijev oksid (E530), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).

Obloga: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), makrogol 6000, smukec (E553b).

#### **Tulip 20 mg filmsko obložene tablete**

Jedro: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), polisorbat 80 (E433), težki magnezijev oksid (E530), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).

Obloga: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), makrogol 6000, rumeni železov oksid (E172), smukec (E553b).

#### **Tulip 40 mg filmsko obložene tablete**

Jedro: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), polisorbat 80 (E433), težki magnezijev oksid (E530), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).

Obloga: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), makrogol 6000, rumeni železov oksid (E172), smukec (E553b).

#### **Tulip 80 mg filmsko obložene tablete**

Jedro: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), polisorbat 80 (E433), težki magnezijev oksid (E530), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b).

Obloga: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), makrogol 6000, smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172).

### 6.2 Inkompatibilnosti



Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

#### **Tulip 10 mg filmsko obložene tablete**

Pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla s 30, 60 ali 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu (3 x 10, 6 x 10, 9 x 10).

#### **Tulip 20 mg filmsko obložene tablete**

Pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla s 30, 60 ali 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu (3 x 10, 6 x 10, 9 x 10).

#### **Tulip 40 mg filmsko obložene tablete**

Pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla s 30, 60 ali 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu (3 x 10, 6 x 10, 9 x 10).

#### **Tulip 80 mg filmsko obložene tablete**

Pretisni omot iz trde in mehke aluminijaste folije, škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu (3 x 10).

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**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/01/01575/001-006, 008-011

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

Datum prve odobritve: 14. 12. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 07. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

07.12.2021