

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Atoris 10 mg filmom obložena tableta

Atoris 20 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg ili 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatin kalcija. Cjeloviti popis pomoćnih supstanci je naveden u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Atoris filmom obložene tablete 10 mg su bijele, okrugle, blago izbočene.

Atoris filmom obložene tablete 20 mg su bijele, okrugle, blago izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Lijek Atoris je indiciran kao dodatak dijeti za snižavanje povišenog ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i djece starijih od 10 godina, s primarnom hiperholesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperholesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (što odgovara tipovima IIa i IIb po Fredricksonovoj klasifikaciji), kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke postupke nije dovoljan.

Lijek Atoris je također indiciran za snižavanje povišenog ukupnog holesterola i LDL-holesterola kod odraslih s homozigotnim oblikom obiteljske hiperholesterolemije, kao dodatak drugim načinima terapijskog snižavanja lipida (npr. LDL-afereza) ili ako takvi načini nisu dostupni.

Sprečavanje kardiovaskularnih bolesti

Sprečavanje kardiovaskularnih događaja kod odraslih bolesnika, kod kojih su ocijenili da postoji veliki rizik za prvi kardiovaskularni događaj (pogledajte poglavlje 5.1) i kao dodatak u kontroli drugih faktora rizika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja lijekom Atorisom, bolesniku treba propisati standardnu dijetu za snižavanje razine holesterola koju mora nastaviti tokom liječenja.

Dozu treba odrediti svakom pojedincu s obzirom na ishodišnu koncentraciju LDL-holesterola, cilj liječenja i odgovor bolesnika.

Uobičajena početna doza je 10 mg jedanput na dan. Doziranje treba prilagođavati 4 sedmice ili više. Najveća doza je 80 mg jedanput na dan.

Primarna hiperholesterolemija i kombinirana (miješana) hiperlipidemija

Kod većine bolesnika se stanje normalizira s 10 mg lijeka Atorisa jedanput na dan. Terapeutski odgovor je vidljiv već nakon 2 sedmice, a najveći odgovor se obično vidi nakon 4 sedmice. Odgovor se za vrijeme hroničnog liječenja sačuva.

Heterozigotna obiteljska hiperholesterolemija

Liječenje treba započeti s 10 mg lijeka Atorisa na dan. Doze treba odrediti pojedinačno i prilagođavati ih svake 4 sedmice do doze od 40 mg na dan. Zatim je moguće dozu povećati do najviše 80 mg na dan ili atorvastatin u dozi od 40 mg upotrijebiti u kombinaciji s adsorbensom žučnih kiselina.

Homozigotna obiteljska hiperholesterolemija

Na raspolaganju su ograničeni podaci (pogledajte poglavlje 5.1).

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Doza atorvastatina kod bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom je od 10 do 80 mg na dan (pogledajte poglavlje 5.1). Kod tih bolesnika atorvastatin treba upotrijebiti kao dodatak drugim oblicima terapijskog snižavanja razine lipida (npr. LDL-afereza) ili kad isti nisu dostupni.

Sprečavanje kardiovaskularnih bolesti

U ispitivanjima primarne preventive bila je upotrebljena doza od 10 mg na dan. Za dostizanje razine LDL-holesterola kakve preporučuju trenutačne smjernice, možda će biti potrebne veće doze.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Dozu ne treba prilagođavati (pogledajte poglavlje 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom, lijek Atoris treba primjenjivati oprezno (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.2). Lijek Atoris je kontraindiciran kod bolesnika s aktivnom bolesti jetre (pogledajte poglavlje 4.3).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena kod starijih osoba

Kod bolesnika starijih od 70 godina, djelotvornost i neškodljivost lijeka u preporučenim dozama slične su kao kod opće populacije.

Pedijatrijska primjena

Hiperholesterolemija

Djecu i adolescente smiju liječiti samo ljekari koji imaju iskustva s liječenjem pedijatrijske hiperlipidemije. Bolesnike treba redovito pratiti jer se samo tako može ocijeniti napredak.

Za bolesnike s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza atorvastatina iznosi 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Doze treba individualizirati u skladu s preporučenim terapijskim ciljem. Prilagođavanje doze treba provoditi u intervalima od 4 sedmice ili češće. Titracija doze do 80 mg dnevno potkrijepljena je podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 10 godina, dobiveni iz otvorenih ispitivanja. Atorvastatin nije indiciran u liječenju bolesnika mlađih od 10 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Za tu populaciju možda su prikladniji drugi farmaceutski oblici odnosno jačine.

Način primjene

Lijek Atoris se primjenjuje peroralno. Dnevnu dozu treba uzeti najedanput, bilo kada kroz dan, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Lijek Atoris je kontraindiciran:

- kod bolesnika koji su preosjetljivi na ljekovitu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu u tom lijeku nevedene u poglavlju 6.1,
- kod bolesnika s aktivnom jetrenom bolesti ili nerazjašnjenim trajnim povišenjem razine transaminaza u serumu koji trostruko premašuje gornju granicu normalne vrijednosti,
- tokom trudnoće, u razdoblju dojenja i u žena u rodnoj dobi koje ne primjenjuju pouzdanu kontracepcijsku zaštitu (pogledajte poglavlje 4.6),
- kod bolesnika koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C .

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Učinci na jetru

Laboratorijske pretrage funkcije jetre treba napraviti prije početka liječenja i redovito ih provoditi. One su potrebne ako se tokom liječenja pojave znakovi ili simptomi koju ukazuju na oštećenje jetrene funkcije. Bolesnike s povećanim razinama transaminaza treba pratiti, sve dok abnormalnost(i) ne iščezne(u).

Ako povećanje razine transaminaza koje premašuje trostruku vrijednost gornje granice normalne vrijednosti traje, preporučljivo je smanjiti dozu lijeka Atorisa ili lijek ukinuti (pogledajte poglavlje 4.8).

Lijek Atoris treba oprezno primjenjivati kod bolesnika koji uzimaju puno alkohola i/ili imaju anamnezu jetrene bolesti.

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

Post hoc analiza podvrsta moždane kapi kod bolesnika bez koronarne srčane bolesti (Coronary Heart Disease - CHD), koji su prije kratkog vremena imali moždanu kap ili tranzitorni ishemični atak (TIA) je u usporedbi s placebom pokazala učestaliju pojavu hemoragijske moždane kapi kod bolesnika koji su liječenje započeli s 80 mg atorvastatina. Veći rizik je bio naročito vidljiv kod bolesnika s prethodnom hemoragijskom moždanom kapi ili lakunarnim infarktom. Odnos između rizika i koristi primjene 80 miligramske doze atorvastatina kod bolesnika s prethodnom hemoragijskom moždanom kapi i lakunarnim infarktom je nesiguran; prije uvođenja liječenja treba točno odvagati mogući rizik za hemoragijsku moždanu kap (pogledajte poglavlje 5.1).

Učinci na skeletne mišiće

Kao i drugi inhibitori reduktaze 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A (HMG-CoA), atorvastatin može rijetko zahvatiti skeletne mišiće i uzrokovati mijalgiju, miozitis i miopatiju koja može uznapredovati u rabdomiolizu. Ona može biti smrtno opasna, a za nju su karakteristične mioglobinemija (izrazito povišenje razine kreatin kinaze (CK) na više od desetorostruke gornje granice normalne vrijednosti) i mioglobinurija, koja može uzrokovati bubrežno zatajivanje.

Tokom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

Prije liječenja

Atorvastatin treba oprezno davati bolesnicima koji imaju predispozicijske čimbenike za rabdomiolizu.

Razinu CK treba prije početka liječenja odrediti kod:

- oštećenja bubrežne funkcije
- hipotiroidizma
- osobne ili porodične anamneze naslijeđenih mišićnih bolesti
- toksičnih učinaka statina ili fibrata na mišiće u anamnezi
- jetrenih bolesti i/ili prekomjernog pijenja alkohola u anamnezi
- kod starijih bolesnika (više od 70 godina), kod kojih potrebu za takvim mjerenjem treba ocijeniti s obzirom na prisutnost drugih predispozicijskih čimbenika za rabdomiolizu
- u slučajevima kad može doći do povišenja nivoa u plazmi, kao što su interakcije (pogledajte poglavlje 4.5) ili posebne populacije, uključujući genetske subpopulacije (pogledajte poglavlje 5.2).

U takvim slučajevima treba odvagati rizik za liječenje u usporedbi s mogućom koristi te bolesnika klinički pratiti.

Ako je ishodišna razina CK značajno povišena (više nego što iznosi peterostruka gornja granica normalne vrijednosti), liječenje ne započinjemo.

Mjerenje razine kreatin kinaze

Razina CK se ne smije mjeriti nakon naporne tjelesne aktivnosti ili u prisutnosti drugih vjerovatnih uzroka za njezino povišenje jer je u takvom slučaju interpretacija razine otežana. Ako je ishodišna razina CK značajno povišena (više od peterostruke gornje granice normalne vrijednosti), za potvrdu nalaza treba je ponovno izmjeriti kroz 5 do 7 dana.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Za vrijeme liječenja

- Od bolesnika treba zatražiti da ljekara odmah obavijeste o bolovima u mišićima, grčevima ili slabosti mišića, naročito ako te simptome prati općenito loše osjećanje ili povišena tjelesna temperatura.
- Ako se takvi simptomi pojave tokom liječenja atorvastatinom, treba odrediti razinu CK. Ako je značajno povišena (više od peterostruke gornje granice normalne vrijednosti), liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi jaki i uzrokuju svakodnevne teškoće, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja, također ako je razina CK manja ili jednaka peterostrukoј vrijednosti gornje normalne granice.
- Ako simptomi iščeznu i CK se normalizira, odvagnemo mogućnost ponovnog uvođenja atorvastatina ili uvođenja kakvog drugog statina u najmanjoj dozi i uz pomno praćenje.
- Ako se pojavi klinički značajno povećanje razine CK (više od deseterostruke vrijednosti gornje normalne granice), ako je dijagnosticirana rabdomioliza ili ako postoji sumnja na nju, primjenu atorvastatina treba prekinuti.

Istovremeno liječenje s drugim lijekovima

Rizik za rabdomiolizu se povećava ako se atorvastatin uzima istovremeno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su npr. jaki inhibitori citokroma P450 3A4 (CYP3A4) ili inhibitori prenosnika (ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze, kao što su ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, itd.). Rizik od miopatije može biti također povećan kod istovremene primjene gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira) eritromicina, niacina ili ezetimiba. Ako je moguće, potrebno je razmisliti o liječenju drugim lijekovima kod kojih nema interakcija.

Ako je potrebna istovremena primjena tih lijekova s atorvastatinom, potrebno je pomno odvagati odnos između koristi i rizika istovremenog liječenja. Ako bolesnici dobivaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se smanjiti dozu atorvastatina. Dodatno se kod snažnih inhibitora CYP3A4 preporučuje manja početna doza atorvastatina i te se bolesnike odgovarajuće klinički prati (pogledajte poglavlje 4.5).

Atorvastatin se ne smije istovremeno uzimati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. Kod bolesnika u kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da odmah zatraži ljekarsku pomoć ako primijeti simptome poput slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima.

Liječenje statinima se može ponovo započeti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena formulacije fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, npr. za liječenje teških infekcija, istodobnu primjenu Atorisa i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim ljekarskim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

Klinički značajan učinak na rast i seksualno sazrijevanje nije zabilježen u trogodišnjem ispitivanju temeljenom na procjeni cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća

Za vrijeme uzimanja nekih statina bili su opisani iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, naročito tokom dugotrajnog liječenja (pogledajte poglavlje 4.8).

Među prisutnim znakovima mogu biti dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, smanjivanje tjelesne mase i povišena tjelesna temperatura). Postoji li sumnja da se kod bolesnika razvila intersticijska bolest pluća, liječenje statinom treba ukinuti.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Šećerna bolest

Neki dokazi ukazuju na to da statini povećavaju koncentraciju glukoze u krvi i kod nekih bolesnika, kod kojih postoji veliki rizik za pojavu šećerne bolesti u budućnosti, uzrokuju takav stepen hiperglikemije da je kod njih potrebno jednako formalno liječenje kao kod šećerne bolesti. Ipak, taj rizik nije razlog za prekid liječenja statinima jer prevagnjuje smanjivanje vaskularnog rizika uzimanjem statina. Kod bolesnika s rizikom (vrijednost glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija) potrebno je kliničko i biokemijsko praćenje u skladu s nacionalnim smjernicama.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lijek Atoris sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istovremeno upotrijebljenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. multi-drug resistance protein 1, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili prenosnika, može dovesti do povećanih koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika za miopatiju.

Rizik može povećati i istovremena primjena atorvastatina s drugim lijekovima koji imaju mogućnost za izazivanje miopatije, kao derivata fibrinske kiseline i ezetimiba (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Ustanovili su da jaki inhibitori CYP3A4 znatno povećavaju koncentracije atorvastatina (pogledajte Tablicu 1 i specifične informacije dolje). Istovremenu upotrebu jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitora proteaze HIV-a, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) treba, po mogućnosti, izbjegavati. Ako istovremenu primjenu ne možemo izbjeći, treba razmisliti o smanjivanju početnih i najvećih doza atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika (pogledajte Tablicu 1).

Umjereno jaki inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (pogledajte Tablicu 1).

Kod primjene eritromicina u kombinaciji sa statinima opazili su povećani rizik za miopatiju. Ne postoje studije o međusobnom djelovanju lijekova, koje bi evaluirale učinke amjodarona ili verapamila na atorvastatin. Budući da je poznato da amjodaron, kao i verapamil, inhibira djelovanje CYP3A4, njihova istovremena primjena mogla bi povećati izloženost atorvastatinu. Kada atorvastatin upotrebljavamo zajedno s umjereno jakim inhibitorima CYP3A4, potrebno je razmisliti o manjoj najvećoj dozi atorvastatina, a preporučuje se adekvatno kliničko praćenje bolesnika.

Također se preporučuje odgovarajuće klinički pratiti bolesnika na početku davanja inhibitora ili nakon prilagođavanja doza.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena atorvastatina i induktora citokroma P450 3A (npr. efavirenza, rifampicina, gospine trave) može dovesti do različitih smanjivanja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma djelovanja rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibiranje pohrane prenosnika OATP1B1 u hepatocitima), preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i rifampicina jer je, kada su atorvastatin davali s odgodom nakon uzimanja rifampicina, došlo da značajnog smanjivanja koncentracija atorvastatina u plazmi. Budući da učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat, kod bolesnika ga treba, kad nije mogući izbjeći istovremenu primjenu, brižno pratiti.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Inhibitori prenosnika

Inhibitori prenosnika (npr. ciklosporin) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatina (pogledajte Tablicu 1). Učinak inhibicije prenosnika jetrene pohrane na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako istovremenu upotrebu ne možemo izbjeći, preporučljivo je smanjiti doze i klinički pratiti djelotvornost (pogledajte Tablicu 1).

Gemfibrozil i derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata bez drugih lijekova povremeno povezuju s nepoželjnim učincima na mišiće, uključujući rabdmiolizu. Rizik za pojavu tih događaja može se povećati kod istovremene primjene derivata fibrinske kiseline i atorvastatina. Ako istovremenu primjenu ne možemo izbjeći, potrebno je upotrijebiti najmanju dozu atorvastatina koja još postiže terapijski učinak i bolesnike adekvatno pratiti (pogledajte poglavlje 4.4).

Ezetimib

Uzimanje samog ezetimiba je povremeno povezano s nuspojavama na mišićima, uključujući rabdmiolizu. Rizik za pojavu tih događaja može se kod istovremenog uzimanja ezetimiba i atorvastatina povećati. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika.

Holestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su smanjene (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74), kad su bolesnici istovremeno s atorvastatinom uzimali holestipol. Učinak na lipide kod istovremenog uzimanja atorvastatina i holestipola bio je veći nego tada, kad su jednoga ili drugoga bolesniku davali samoga.

Fusidatna kiselina

Tokom istovremenog uzimanja fusidatne kiseline za sistemsku primjenu i statina može biti povećan rizik od miopatije, uključujući rizik od rabdmiolize. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oba) nije još poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji su istovremeno uzimali fusidatnu kiselinu i statine.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, liječenje atorvastatinom se mora prekinuti tokom razdoblja uzimanja fusidatne kiseline (vidjeti također dio 4.4).

Kolhicin

Iako nisu provedena istraživanja interakcije atorvastatina s kolhicinom, slučajevi miopatije su prijavljeni kada se atorvastatin primjenjuje zajedno sa kolhicinom, te je potreban oprez prilikom propisivanja atorvastatina s kolhicinom.

Učinak atorvastatina na istovremeno upotrijebljene lijekove

Digoksin

Kod bolesnika koji su dobili višekratne doze digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže su se lagano povećale. Bolesnike koji uzimaju digoksin treba odgovarajuće pratiti.

Peroralni kontraceptivi

Istovremeno uzimanje atorvastatina i peroralnih kontraceptiva povećalo je koncentraciju noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji s bolesnicima koji su se hronično liječili varfarinom, istovremena primjena 80 mg atorvastatina na dan, uzrokovala je u prvih 4 dana malo smanjivanje protrombinskog vremena, približno za 1,7 sekunde. Nakon 15-dnevnog liječenja atorvastatinom, vrijednost protrombinskog vremena se normalizirala. Iako je klinički značajna antikoagulantna interakcija primijećena samo u iznimno rijetkim slučajevima, bolesnicima koji uzimaju kumarinske antikoagulanse treba prije početka uzimanja atorvastatina izmjeriti protrombinsko vrijeme, a zatim dovoljno često ponoviti još u početnim fazama liječenja, kako bismo se uvjerali da nije došlo do značajne promjene protrombinskog vremena. Kad se protrombinsko vrijeme stabilizira, možemo ga pratiti u razmacima koji su preporučeni za bolesnike liječene kumarinskim antikoagulansima. Ako se doza atorvastatina promijeni ili ako

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

atorvastatin ukinemo, cjelokupan postupak treba ponoviti. Kod bolesnika koji se liječe atorvastatinom ali ne uzimaju antikoagulanse, nisu opazili krvarenja ili promjene protrombinskog vremena.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcije lijekova provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije u odraslih i upozorenja iz dijela 4.4 moraju se uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Tablica 1: Međusobno djelovanje istovremeno upotrijebljenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

| Istovremeno primijenjeni lijek i način doziranja | Atorvastatin | | |
|--|-----------------------------------|-----------------|--|
| | Doze (mg) | Promjena AUC-a& | Klinička preporuka# |
| Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dan 14. do 21.) | 40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan | 9.4 | U slučajevima gdje je neophodna istovremena primjena s atorvastatinom, ne prelaziti 10 mg atorvastatina dnevno. Potrebno je kliničko praćenje ovih bolesnika. |
| Telaprevir 750 mg svakih 8 h, 10 dana | 20 mg, jednokratna doza | 7.9 | |
| Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza | 10 mg jednom na dan tokom 28 dana | 8.7 | |
| Lopinavir 400 mg 2 puta dnevno/ Ritonavir 100 mg 2 puta dnevno, 14 dana | 20 mg jednom na dan tokom 4 dana | 5.9 | U slučajevima gdje je neophodna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Kod doza atorvastatina koje prelaze 20 mg/dan preporučuje se kliničko praćenje bolesnika. |
| Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana | 80 mg jednom na dan tokom 8 dana | 4.5 | |
| Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), 4. do 18. dan, 30 min nakon doziranja atorvastatina | 40 mg jednom na dan tokom 4 dana | 3.9 | U slučajevima gdje je neophodna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Kod doza atorvastatina koje prelaze 40 mg preporučuje se kliničko praćenje bolesnika. |
| Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg 2 puta dnevno, 9 dana | 10 mg jednom na dan tokom 4 dana | 3.4 | |
| Itrakonazol 200 mg jednom na dan, 4 dana | 40 mg SD | 3.3 | |
| Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana | 10 mg jednom na dan tokom 4 dana | 2.5 | |
| Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana | 10 mg jednom na dan tokom 4 dana | 2.3 | |
| Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana | 10 mg jednom na dan tokom 28 dana | 1.74 | Nema posebnih preporuka. |
| Sok grejpa, 240 mL jednom na dan * | 40 mg jednokratna doza | 1.37 | Ne preporučuje se istodobni unos velikih količina soka od grejpa i atorvastatina. |
| Diltiazem 240 mg jednom na dan, 28 dana | 40 mg, jednokratna doza | 1.51 | Nakon uvođenja ili prilagođavanja doze diltiazema preporučuje se |

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

| | | | |
|--|--------------------------------------|--------|--|
| | | | kliničko praćenje bolesnika. |
| Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana | 10 mg, jednokratna doza | 1.33 | Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika. |
| Amlodipin 10 mg, pojedinačna doza | 80 mg, jednokratno doza | 1.18 | Nema posebnih preporuka. |
| Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 sedmično | 10 mg jednom na dan tijekom 4 tjedna | 1.00 | Nema posebnih preporuka. |
| Kolestipol 10 g dva puta dnevno, 28 sedmica | 40 mg jednom na dan tokom 28 tjedana | 0.74** | Nema posebnih preporuka. |
| Antacidna suspenzija magnezijeva i aluminijeva hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 17 dana | 10 mg jednom na dan tokom 15 dana | 0.66 | Nema posebnih preporuka. |
| Efavirenz 600 mg jednom na dan, 14 dana | 10 mg, 3 dana | 0.59 | Nema posebnih preporuka. |
| Rifampicin 600 mg jednom na dan, 7 dana (istovremeno primijenjen) | 40 mg jednokratna doza | 1.12 | Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, preporučuje se istovremena primjena atorvastatina s rifampicinom uz kliničko praćenje. |
| Rifampicin 600 mg jednom na dan, 5 dana (odvojene doze) | 40 mg jednokratna doza | 0.20 | |
| Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana | 40 mg jednokratna doza | 1.35 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika |
| Fenofibrat 160 mg jednom na dan, 7 dana | 40 mg jednokratna doza | 1.03 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika |
| Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana | 40 mg jednokratna doza | 2.3 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika Doza atorvastatina ne smije prelaziti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom. |

& Predstavlja promjenu tokom liječenja (istodobno primijenjenim lijekom plus atorvastatin u odnosu na primjenu samog atorvastatina).

Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za klinički značaj.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpa isto dovodi do smanjenja AUC aktivnog ortohidroksi metabolita za 20,4 %. Velika količina soka od grejpa (preko 1,2 L dnevno kroz 5 dana) povećava AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC aktivnih (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG CoA reduktaze 1,3 puta.

** Omjer temeljen na jednom uzorku uzetom 8-16 sati nakon doziranja.

Tablica 2. Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primijenjenih lijekova

| Atorvastatin i način doziranja | Istovremeno primijenjeni lijek | | |
|----------------------------------|---|-----------------|---|
| | Lijek/Doza (mg) | Promjena AUC-a& | Klinička preporuka |
| 80 mg jednom na dan kroz 10 dana | Digoksin 0,25 mg jednom na dan, 20 dana | 1.15 | Bolesnike koji uzimaju digoksin mora se odgovarajuće pratiti. |
| 40 mg jednom na dan kroz 22 dana | Oralni kontraceptivi jednom na dan, 2 mjeseca | 1.28 | Nema posebnih preporuka. |
| | - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg | 1.19 | |

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

| | | | |
|-----------------------------------|--|------|--------------------------|
| 80 mg jednom na dan kroz 15 dana | * Fenazon, 600 mg jednokratna doza | 1.03 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg, jednokratna doza | Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana | 1.08 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg, jednom na dan tokom 4 dana | Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana | 0.73 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg, jednom na dan tokom 4 dana | Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana | 0.99 | Nema posebnih preporuka. |

& Predstavlja promjenu tokom liječenja (istodobno primijenjenim lijekom plus atorvastatin u odnosu na primjenu samog atorvastatina).

* Istovremena primjena višekratnih doza atorvastatina i fenazona, pokazala je mali učinak ili učinak koji nije bilo moguće utvrditi na klirens fenazona u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u plodnoj dobi

Žene u plodnoj dobi moraju za vrijeme liječenja upotrebljavati odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu (pogledajte poglavlje 4.3).

Trudnoća

Lijek Atoris je kontraindiciran za vrijeme trudnoće (pogledajte poglavlje 4.3). Neškodljivost uzimanja lijeka tokom trudnoće nije dokazana. S trudnicama nije provedeno niti jedno kontrolirano kliničko ispitivanje. Rijetko su izvještavali o urođenim anomalijama nakon intrauterine izloženosti inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Studije na životinjama su pokazale uticaj na sposobnost razmnožavanja (pogledajte poglavlje 5.3).

Zbog liječenja trudnica atorvastatinom, kod porođaja se može sniziti razina mevalonata koji je prekursor biosinteze kolesterola. Ateroskleroza je hroničan proces i prekid liječenja lijekovima za snižavanje razine lipida tokom trudnoće obično samo malo utiče na dugotrajan rizik, povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog tih razloga se lijek Atoris ne smije primjenjivati kod trudnica i žena koje namjeravaju zatrudnjeti ili sumnjaju da su trudne. Liječenje lijekom Atorisom treba privremeno prekinuti za vrijeme trudnoće ili sve dok trudnoća nije potvrđena (pogledajte poglavlje 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti kod ljudi u majčino mlijeko. Kod štakora je koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi slična kao u mlijeku (pogledajte poglavlje 4.3). Budući da može doći do ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju lijek Atoris ne smiju dobiti svoju djecu (pogledajte poglavlje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran za vrijeme dojenja (pogledajte poglavlje 4.3).

Plodnost

Studije na životinjama su pokazale da atorvastatin nije uticao na mušku ili žensku plodnost (pogledajte poglavlje 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Atoris ima zanemariv uticaj na sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Analiza baze podataka s placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja atorvastatina kod 16066 bolesnika (8755 njih je dobivalo atorvastatin i 7311 placebo), liječenih prosječno 53 sedmice, pokazala je da je zbog nuspojava liječenje prekinulo 5,2 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin i 4,0 % bolesnika koji su uzimali placebo.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Nuspojave atorvastatina su prikazane na temelju podataka iz kliničkih istraživanja i opsežnih iskustava u razdoblju od izlaska lijeka na tržište.

Ocijenjena učestalost nuspojava razvrstane su po dogovoru kako slijedi: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Infekcijske i parazitarne bolesti

Česte: nazofaringitis

Bolesti krvi i limfnog sistema

Rijetko: trombocitopenija

Bolesti imunološkog sistema

Česte: alergijske reakcije

Veoma rijetke: anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Česte: hiperglikemija

Povremene: hipoglikemija, povećanje tjelesne mase, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Povremene: noćne more, nesanice

Bolesti nervnog sistema

Česte: glavobolja

Povremene: omaglica, parestezija, hipestezija, disgeuzija, amnezija

Rijetke: periferna neuropatija

Očne bolesti

Povremene: zamagljen vid

Rijetke: smetnje vida

Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta

Povremene: tinitus

Veoma rijetke: gubitak sluha

Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora

Česte: faringolaringealna bol, epistaksa

Bolesti probavnih organa

Česte: zatvor, flatulencija, dispepsija, nauzeja, proljev

Povremene: povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu trbuha, štućanje, pankreatitis

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda

Povremene: hepatitis

Rijetke: kolestaza

Veoma rijetke: jetreno zatajivanje

Bolesti kože i potkožnog tkiva

Povremene: urtikarija, kožni osip, pruritus, alopecija

Rijetke: angioneurotski edem, bulozni osip (uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Česte: mijalgija, artralgiya, bol u ekstremitetu, mišićni grčevi, otečenost zglobova, bol u trbuhu

Povremene: bol u vratu, umor mišića

Rijetke: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, povremeno s komplikacijom puknuća tetive

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Nepoznata učestalost: imuno posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji reprodukcije i dojki

Veoma rijetki: ginekomastija

Opšte tegobe

Povremene: loše osjećanje, astenija, bolovi u prsima, periferni edemi, umor, pireksija

Pretrage

Česte: nenormalan test jetrene funkcije, povišenje kreatin kinaze u krvi

Povremene: pozitivan nalaz bijelih krvnih stanica u urinu

Kao i kod liječenja drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, i kod liječenja atorvastatinom izvještavali su o povišenoj razini transaminaza u serumu. Te promjene su obično blage i prolazne te zbog njih liječenje ne treba prekidati. Klinički signifikantno povišenje razine transaminaza u serumu (više od trostruke gornje granice normalne vrijednosti) pojavilo se u 0,8 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Povišenje razine je bilo povezano s veličinom doze i kod svih bolesnika je bilo reverzibilno.

Povišenje razine CK iznad trostruke gornje granice normalne vrijednosti pojavilo se u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično kao u kliničkim iskustvima s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Povećanje iznad deseterostruke vrijednosti gornje granice normalne vrijednosti pojavilo se u 0,4 % bolesnika liječenih atorvastatinom (pogledajte poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito je profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom bio sličan onom u bolesnika liječenih placebom, a najčešće nuspojave u obje skupine, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su infekcije. Nije zabilježen klinički značajan uticaj na rast i spolno sazrijevanje u 3-godišnjem ispitivanju, temeljeno na procjeni ukupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru te mjerenja visine i težine. Profil sigurnosti i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika sličan je poznatom sigurnosnom profilu atorvastatina u odraslih bolesnika.

Baza podataka o kliničkoj sigurnosti uključuje sigurnosne podatke za 520 pedijatrijskih bolesnika koji su primali atorvastatin, od kojih je 7 bolesnika bilo ispod 6 godina starosti, 121 bolesnika bili su starosti od 6 do 9 godina, a 392 bolesnika bilo je u rasponu od 10 do 17 godina. Na temelju raspoloživih podataka, učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slična je onima u odraslih.

Kod upotrebe nekih statina izvještavali su o sljedećim nuspojavama:

- spolna disfunkcija,
- depresija,
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, naročito tokom dugotrajnog liječenja (pogledajte poglavlje 4.4),
- šećerna bolest: učestalost je ovisna o prisutnosti čimbenika rizika (vrijednost glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Specifičnog liječenja kod prevelikog doziranja atorvastatina nema. Bolesnika treba kod prevelikog doziranja liječiti simptomatski i po potrebi uvesti suportivne mjere. Potrebno je napraviti laboratorijske pretrage funkcije jetre i pratiti razinu CK u serumu. Budući da se atorvastatin opsežno veže na bjelančevine u plazmi, nije za očekivati da bi hemodijaliza značajno povećala njegov klirens.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: lijekovi za smanjivanje razine serumskih lipida, inhibitori HMG-CoA reduktaze, ATC šifra: C10AA05.

Atorvastatin je selektivni kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu pretvaranja 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, koji je prekursor sterola, uključujući holesterol. Jetra ugrađuje trigliceride i holesterol u lipoproteine veoma male gustoće (VLDL) koji ih oslobađaju u plazmu, kojom dolaze u periferna tkiva. Lipoproteini male gustoće (LDL) nastaju iz VLDL, a razgrađuju se uglavnom preko receptora s velikim afinitetom za LDL (LDL-receptor).

Atorvastatin snizuje koncentraciju holesterola u plazmi i lipoproteina u serumu tako da inhibira HMG-CoA reduktazu i posljedično inhibira biosintezu kolesterola u jetri. Također povećava broj jetrenih LDL-receptora na površini stanica i time pohranu te razgradnju LDL.

Atorvastatin smanjuje nastajanje LDL i broj djelića LDL u krvotoku. Pored toga, snažno i dugotrajno povećava aktivnost LDL-receptora, što povoljno utiče na kvalitetu djelića LDL koji kruže u krvotoku. Atorvastatin djelotvorno snizuje razinu LDL-holesterola kod bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, tj. u populaciji koja obično ne reagira na liječenje hipolipemičnim lijekovima.

U studijama odgovora na različito doziranje, atorvastatin je smanjio koncentraciju ukupnog holesterola (za 30 - 46 %), LDL-holesterola (za 41 - 61 %), apolipoproteina B (za 34 - 50 %) i triglicerida (za 14 - 33 %), ujedno je različito snažno povisio HDL-holesterol i apolipoprotein A₁. Vrijedi to za bolesnike s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, za bolesnike s neobiteljskim oblikom hiperholesterolemije i miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike koji imaju o inzulinu neovisnu šećernu bolest.

Snižavanje ukupnog holesterola, LDL-holesterola i apolipoproteina B dokazano smanjuje rizik za kardiovaskularne komplikacije i mortalitet zbog bolesti srca i krvožilja.

Homozigotna obiteljska hiperholesterolemija

U multicentričkom, osmosedmičnom otvorenom studiju milosrdne primjene (compassionate use) s mogućim promjenjivim produženim razdobljem bilo je uključeno 335 bolesnika, od kojih su kod 89 bolesnika ustanovili da su oboljeli od homozigotne obiteljske hiperholesterolemije. Kod tih 89 bolesnika su ustanovili prosječno 20 %-tno sniženje LDL-holesterola. Bolesnici su uzimali do 80 mg atorvastatina na dan.

Ateroskleroza

U studiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive lipid-lowering Study*) su kod bolesnika s koronarnom srčanom bolesti napravili pretragu intravaskularnim ultrazvukom (IVUZ) tokom angiografije i njome ocijenili učinak intenzivnog snižavanja lipida na koronarnu aterosklerozu pomoću 80 mg atorvastatina i standardnog snižavanja lipida pomoću 40 mg pravastatina. Pretragu s intravaskularnim ultrazvukom su u tom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričkom kontroliranom kliničkom ispitivanju na 502 bolesnika, proveli na početku i nakon 18 mjeseci. U skupini koja je uzimala atorvastatin (n = 253) ateroskleroza nije napredovala.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Medijan postotka promjene cjelokupnog volumena ateroma (koji je u studiji bio primarni kriterij) s obzirom na ishodište, bio je u skupini koja je uzimala atorvastatin -0,4 % (p = 0,98), a u skupini koja je uzimala pravastatin +2,7 % (p = 0,001) (n = 249). Učinci atorvastatina su u usporedbi s učincima pravastatina bili statistički značajni (p = 0,02). U studiji nisu istraživali učinke intenzivnog snižavanja lipida na opservirane kardiovaskularne događaje (potrebu za revaskularizacijom, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarnu smrt).

U skupini koja je uzimala atorvastatin, LDL-holesterol se s početnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) snizio na prosječno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), a u skupini koja je uzimala pravastatin s početnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) na prosječno 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je značajno smanjio i druge razine: prosječni ukupni holesterol za 34,1 % (pravastatin za -18,4 %, p < 0,0001), prosječnu koncentraciju triglicerida za 20 % (pravastatin za -6,8 %, p < 0,0009) i prosječni apolipoprotein B za 39,1 % (pravastatin za -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je prosječni HDL-holesterol povisio za 2,9 % (pravastatin za +5,6 %, p = NZ). U skupini koja je uzimala atorvastatin, razina reaktivnog proteina C (CRP) snizila se prosječno za 36,4 %, a u skupini koja je uzimala pravastatin za 5,2 % (p < 0,0001).

Budući da su rezultate studije dobili dozom od 80 mg atorvastatina, nije ih moguće ekstrapolirati na manje doze.

Što se tiče sigurnosti i podnašanja oba lijekova, skupine su bile usporedive.

Učinak intenzivnog snižavanja lipida na glavne opservirane kardiovaskularne događaje u toj studiji nije bio istraživani. Zato je klinička važnost rezultata tih pretraga za primarno i sekundarno sprečavanje kardiovaskularnih događaja neznatan.

Akutni koronarni sindrom

U studiji MIRACL su kod 3086 bolesnika (atorvastatin n = 1538; placebo n = 1548) s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda bez Q zupca i nestabilna angina pektoris) evaluirali liječenje s 80 mg atorvastatina. Liječenje su započeli tokom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 sedmica. Uzimanje 80 mg atorvastatina na dan produžilo je vrijeme do pojave primarnog promatranog događaja, koji je bio definiran kao smrt zbog bilo kojeg razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, uspješno oživljavanje nakon zastoja srca ili angina pektoris sa znakovima ishemijske miokarda zbog koje je potrebna hospitalizacija, što ukazuje na 16-postotno smanjivanje rizika (p = 0,048). Razlog za to bilo je prije svega 26-postotno smanjivanje broja ponovnih hospitalizacija zbog angine pektoris sa znakovima ishemijske miokarda (p = 0,018). Ostali sekundarni promatrani događaji nisu bili statistički značajni (ukupno: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

Sigurnosni profil atorvastatina bio je u studiji MIRACL u skladu s navodima u poglavlju 4.8.

Sprečavanje kardiovaskularnih bolesti

Učinak atorvastatina na koronarnu srčanu bolest sa smrtnim ishodom i bez njega ocijenili su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolesnici su bili hipertenzivni, u dobi od 40 do 79 godina, prije toga nisu imali infarkt miokarda, nisu se liječili zbog angine pektoris, koncentracija triglicerida bila je manja ili jednaka 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Svi bolesnici su imali barem 3 od sljedećih, unaprijed određenih čimbenika kardiovaskularnog rizika: muški spol, dob 55 godina ili više, pušenje, dijabetes, anamnezu koronarne srčane bolesti kod rođaka u prvom koljenu, omjer između ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola više od 6, perifernu krvožilnu bolest, hipertrofiju lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni akcident, specifične nenormalnosti EKG-a ili proteinuriju odnosno albuminuriju. Nisu ocijenili da kod svih uključenih postoji veliki rizik za prvi kardiovaskularni događaj.

Bolesnici su primali antihipertenzivnu terapiju (program na temelju amlodipina ili atenolola) i s 10 mg atorvastatina na dan (n = 5168) ili placebom (N = 5137).

Učinak atorvastatina na apsolutno i relativno smanjivanje rizika bio je sljedeći:

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

| dogadjaj | relativno smanjivanje rizika (u %) | broj događaja (atorvastatin u usporedbi s placebom) | apsolutno smanjivanje rizika ¹ (v %) | vrijednost p |
|--|------------------------------------|---|---|--------------|
| CHD sa smrtnim ishodom i MI bez smrtnog ishoda | 36 | 100 u usporedbi s 154 | 1,1 | 0,0005 |
| ukupni broj kardiovaskularnih događaja i revaskularizacija | 20 | 389 u usporedbi s 483 | 1,9 | 0,0008 |
| ukupni broj koronarnih događaja | 29 | 178 u usporedbi s 247 | 1,4 | 0,0006 |

¹ Na temelju razlike među okvirnim brojem događaja u prosječnom razdoblju praćenja 3,3 godine CHD = koronarna srčana bolest; MI = infarkt miokarda.

Cjelokupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu se značajno smanjili (185 događaja u usporedbi s 212, $p = 0,17$ i 74 događaja u usporedbi s 82, $p = 0,51$). U analizi podskupina prema spolu (81 % muškaraca, 19 % žena) potvrdili su povoljan učinak atorvastatina na glavni promatrani događaj kod muškaraca, ali ne i kod žena; vjerojatno zato jer je učestalost događaja u ženskoj podskupini manja. Cjelokupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet bili su veći kod žena (38 u usporedbi s 30 i 17 u usporedbi s 12), ali to nije bilo statistički signifikantno. Opazili su značajnu interakciju s liječenjem s obzirom na polazišnu antihipertenzivnu terapiju. Atorvastatin je značajno smanjio učestalost primarnog promatranog događaja (koronarna srčana bolest s letalnim ishodom i infarkt miokarda bez letalnog ishoda) kod bolesnika koji su se liječili amlodipinom (omjer rizika 0,47 (0,32 - 0,69), $p = 0,00008$), ali ne kod onih koji su se liječili atenololom (omjer rizika 0,83 (0,59 - 1,17), $p = 0,287$).

Učinak Atorvastatina na kardiovaskularne bolesti s letalnim ishodom ili bez njega ocijenili su i u randomiziranom dvostruko slijepom multicentričkom, placebom kontroliranom ispitivanju CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), koje je uključivalo bolesnike koji imaju o inzulinu neovisnu šećernu bolest, u dobi od 40 do 75 godina, bez anamneze prethodne kardiovaskularne bolesti, s koncentracijom LDL-holesterola manjom ili jednakom 4,14 mmol/l (160 mg/dl) i triglicerida manjom ili jednakom 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Svi bolesnici su imali barem jedan od sljedećih faktora rizika: hipertenziju, pušenje tokom ispitivanja, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Bolesnike su liječili bilo s 10 mg atorvastatina na dan ($n = 1428$) bilo placebom ($n = 1410$); prosječno praćenje je trajalo 3,9 godine.

Učinak atorvastatina na apsolutno i relativno smanjivanje rizika bio je sljedeći:

| dogadjaj | relativno smanjivanje rizika (%) | broj događaja (atorvastatin u usporedbi s placebom) | apsolutno smanjivanje rizika ¹ (%) | vrijednost p |
|---|----------------------------------|---|---|--------------|
| značajni kardiovaskularni događaji (AMI sa smrtnim ishodom ili bez njega, nijemi MI, akutna smrt zbog koronarne srčane bolesti, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždana kap) | 37 | 83 u usporedbi s 127 | 3,2 | 0,0010 |
| MI (AMI sa smrtnim ishodom ili bez njega, nijemi MI) | 42 | 38 u usporedbi s 64 | 1,9 | 0,0070 |
| moždane kapi (sa smrtnim ishodom ili bez njega) | 48 | 21 u usporedbi s 39 | 1,3 | 0,0163 |

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

¹ Na temelju razlike između okvirnog broja događaja u prosječnom razdoblju praćenja od 3,9 godine.

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

Nije bilo dokaza o tome da bi se učinak liječenja razlikovao s obzirom na spol bolesnika, njihovu dob ili početnu koncentraciju LDL-holesterola. Bio je primijećen povoljan trend s obzirom na stepen smrtnosti (82 smrti u skupini koja je uzimala placebo i 61 smrt u skupini koja je uzimala atorvastatin $p = 0,0592$).

Ponovna moždana kap

U studiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) vrednovali su uticaj 80 mg atorvastatina na dan odnosno placeba na moždanu kap kod 4731 bolesnika koji su u proteklih 6 mjeseci imali moždanu kap ili tranzitorni ishemični atak (TIA) i u anamnezi nisu imali koronarnu srčanu bolest. Među bolesnicima bilo je 60 % muškaraca u dobi od 21 do 92 godine (prosječno 63 godine) i prosječni početni LDL bio je 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Prosječni LDL-holesterol bio je za vrijeme liječenja atorvastatinom 1,9 mmol/l (73 mg/dl), a za vrijeme liječenja placebo 3,3 mmol/l (129 mg/dl). Praćenje medijana je trajalo 4,9 godine.

Atorvastatin 80 mg je u komparaciji s placebo smanjio rizik za primarni promatrani događaj moždane kapi sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda za 15 % (omjer rizika 0,85; 95-postotni IV 0,72 - 1,00; $p = 0,05$ ili 0,84; 95-postotni IV 0,71 - 0,99; $p = 0,03$ nakon prilagodbe na ishodišne parametre). Smrtnost zbog svih uzroka bila je među korisnicima atorvastatina 9,1-postotna (216/2365) i među korisnicima placebo 8,9-postotna (211/2366).

Post hoc analiza je pokazala da je atorvastatin u dozi 80 mg u usporedbi s placebo smanjio incidenciju ishemične moždane kapi (218/2365; 9,2 % u usporedbi s 274/2366; 11,6 %; $p = 0,01$) i povećao incidenciju hemoragijske moždane kapi (55/2365; 2,3 % u usporedbi s 33/2366; 1,4 %; $p = 0,02$).

- Rizik za hemoragijsku moždanu kap bio je veći u bolesnika koji su prije ulaska u studiju imali hemoragijsku moždanu kap (7/45 za atorvastatin i 2/48 za placebo; omjer rizika 4,06; 95-postotni IV 0,84 - 19,57) i rizik za ishemijsku moždanu kap je bio između skupina sličan (3/45 za atorvastatin i 2/48 za placebo; omjer rizika 1,64; 95-postotni IV 0,27 - 9,82).
- Rizik za hemoragijsku moždanu kap bio je veći kod bolesnika koji su prije ulaska u studiju imali lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin i s 4/701 za placebo; omjer rizika 4,99; 95-postotni IV 1,71 - 14,61) ali je kod tih bolesnika istovremeno bio manji rizik za ishemijsku moždanu kap (79/708 za atorvastatin i 102/701 za placebo; omjer rizika 0,76; 95-postotni IV 0,57 - 1,02). Moguće je da je neto rizik za moždanu kap veći kod bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom, a koji dobivaju 80 mg atorvastatina na dan.

U podskupini bolesnika s prethodnom hemoragijskom moždanom kapi, smrtnost zbog svih uzroka u skupini koja je primala atorvastatin bila je 15,6-postotna (7/45) i u komparaciji s placebo skupinom 10,4-postotna (5/48). U podskupini bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom smrtnost zbog svih uzroka u skupini koja je uzimala atorvastatin bila je 10,9-postotna (77/708) i u placebo skupini 9,1-postotna (64/701).

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna obiteljska hiperholesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina

Kod djece i adolescenata s genetsko potvrđenom heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom i početnim LDL-holesterolom 4 mmol/l ili više, provedena je osmosedmična otvorena studija za ocjenu farmakokinetike, farmakodinamike te neškodljivosti i podnašanja atorvastatina. Ukupno je bilo uključeno 32 djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Skupina A je uključivala 15-ero djece u dobi od 6 do 12 godina, sa stepenom 1 po Tanneru. Skupina B je uključivala 24-ero djece u dobi od 10 do 17 godina, sa stepenom 2 ili više po Tanneru.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Početna doza atorvastatina bila je u skupini A 5 mg na dan u obliku tablete za žvakanje i za skupinu B 10 mg na dan u obliku tablete. Ako ispitanik 4. sedmice nije dostigao ciljnu razinu LDL-holesterola manje od 3,35 mmol/l i ako je atorvastatin dobro podnosio, bilo je dozvoljeno podvostručiti dozu atorvastatina.

Prosječne razine LDL-holesterola, triglicerida, VLDL-holesterola i apolipoproteina B smanjile su se kod svih ispitanika do 2. sedmice. Kod ispitanika kojima su dozu podvostručili, dodatno smanjivanje su ustanovili već nakon 2 sedmice, na prvoj kontroli nakon povećanja doze. Prosječno smanjivanje razine lipida u postocima bilo je u obje skupine slično, bez obzira na to jesu li ispitanici očuvali početnu dozu ili su im početnu dozu podvostručili. U cjelokupnom rasponu izloženosti, nakon 8 sedmica promjena u postocima ishodišnog LDL bila je 40 % i triglicerida 30 %.

U drugom otvorenom ispitivanju s jednim krakom, bilo je uključeno 271 dijete oba spola s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 15 godina. Djeca su bila liječena atorvastatinom u trajanju do tri godine. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje su bili potvrđena heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija i početna vrijednost LDL kolesterola ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg / dL). Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 139 djece u razvojnoj fazi Tanner 1 (općenito u rasponu od 6 do 10 godina starosti). Doziranje atorvastatina (jednom dnevno) započeto je s dozom od 5 mg (u obliku tableta za žvakanje) za djecu mlađu od 10 godina. Početna doza atorvastatina za djecu u dobi od 10 i više godina iznosila je 10 mg (jednom dnevno). U svih bolesnika doza se je mogla titrirati na veće doze kako bi se postigla ciljna vrijednost LDL kolesterola $<3,35$ mmol / L. Srednja ponderirana doza za djecu od 6 do 9 godina bila je 19,6 mg, a srednja ponderirana doza za djecu u dobi od 10 i više godina bila je 23,9 mg.

Aritmetička sredina (+ /- SD) početnih vrijednosti LDL kolesterola bila je 6,12 (1,26) mmol / L što odgovara približno 233 (48) mg / dL. Za konačne rezultate vidjeti donju Tablicu 3 niže u tekstu.

Podaci su bili konzistentni s time da lijek ne utiče na bilo koji od parametara rasta i razvoja (tj. visina, težina, BMI, stadij prema Tanneru, procjena ispitivača ukupnog sazrijevanja i razvoja) pedijatrijskih i adolescentnih ispitanika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su dobivali atorvastatin tijekom 3-godišnjeg ispitivanja. Prema procjeni ispitivača tijekom posjeta, nisu zabilježene nuspojave koje bi se odnosile na visinu, težinu, BMI prema dobi ili spolu.

Tablica 3 Učinak atorvastatina na snižavanje lipida u dječaka i djevojčica adolescentne dobi s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (mmol/l)

| Vremenska tačka | N | Ukupni kolesterol (S.D.) | LDL kolesterol (S.D.) | HDL kolesterol (S.D.) | Trigliceridi (S.D.) | Apolipoprotein B (S.D.)# |
|--------------------|-----|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| Početna vrijednost | 271 | 7.86(1.30) | 6.12(1.26) | 1.314(0.2663) | 0.93(0.47) | 1.42(0.28)** |
| Mjesec 30. | 206 | 4.95(0.77)* | 3.25(0.67) | 1.327(0.2796) | 0.79(0.38)* | 0.90(0.17)* |
| Mjesec 36./ET | 240 | 5.12(0.86) | 3.45(0.81) | 1.308(0.2739) | 0.78(0.41) | 0.93(0.20)*** |

"Mjesec 36./ET" uključuje podatke od završne posjete za subjekte u kojih je ispitivanje završeno prije planiranog vremenskog okvira od 36 mjeseci, kao i 36-mjesečne podatke za subjekte koji su sudjelovali u ispitivanju punih 36 mjeseci;

*Mjesec 30. N za ovaj parametar je bio 207;

**=Početna vrijednost N za ovaj parametar je bila 270;

***=Mjesec 36./ET N za ovaj parametar je bio 243;

#=g/l za Apolipoproteine B.

Heterozigotna obiteljska hiperholesterolemija kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

U dvostruko slijepoj, placebom kompariranoj studiji kojoj je slijedila otvorena faza, 187 dječaka i djevojčica (nakon nastupa menstruacije) u dobi od 10 do 17 godina (prosječna dob 14,1 godine) s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom (FH - *familial hypercholesterolaemia*) ili teškom hiperholesterolemijom, randomizirani su za 26 sedmice na atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47), a zatim su svi još 26 sedmica dobivali atorvastatin. Doza atorvastatina (jedanput na dan) iznosila je prve 4 sedmice 10 mg, a zatim su je povećali na 20 mg, ako je LDL-holesterol bio više od 3,36 mmol/l. Atorvastatin je tokom 26-sedmice dvostruko slijepo značajno smanjio plazmatsku koncentraciju cjelokupnog holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i apolipoproteina B. Tokom 26-sedmice dvostruko slijepo faze bila je prosječna dostignuta razina LDL-holesterola u skupini s atorvastatinom 3,38 mmol/l (raspon: 1,81 - 6,26 mmol/l) i 5,91 mmol/l (raspon: 3,93 - 9,96 mmol/l) u skupini s placebom.

Dodatna pedijatrijska studija atorvastatina u usporedbi s holestipolom kod bolesnika s hiperholesterolemijom, u dobi od 10 do 18 godina, pokazala je da je atorvastatin (n = 25) nakon 26 sedmica uzrokovao značajno snižavanje razine LDL-holesterola ($p < 0,05$) u usporedbi s holestipolom (n = 31).

Studija milosrdne primjene (compassionate use) kod bolesnika s teškom hiperholesterolemijom (uključujući homozigotnu hiperholesterolemiju) obuhvatila je 46 pedijatrijskih bolesnika koji su primali atorvastatin u dozi prilagođenoj s obzirom na odaziv (neki ispitanici su dobivali 80 mg atorvastatina na dan). Studija je trajala 3 godine: razina LDL-holesterola se snizila za 36 %.

Nije ustanovljena dugotrajna djelotvornost liječenja atorvastatinom u djetinjstvu, za smanjivanje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Europska agencija za lijekove odustala je od zahtjeva nakon izlaganja rezultata studija s atorvastatinom kod djece u dobi od 0 do manje od 6 godina za liječenje heterozigotne hiperholesterolemije te kod djece u dobi od 0 do manje od 18 godina za liječenje homozigotne obiteljske hiperholesterolemije, kombinirane (miješane) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije i sprečavanje kardiovaskularnih događaja (pogledajte poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Atorvastatin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira; najveću koncentraciju u plazmi (C_{max}) dostiže za 1 do 2 sata. Udio apsorpcije se povećava proporcionalno s dozom atorvastatina. Njegova biološka raspoloživost je nakon primjene filmom obloženih tableta u usporedbi s otopinom 95- do 99-postotna. Apsolutna biološka raspoloživost atorvastatina je približno 12-postotna, a sistemska raspoloživost inhibitornog djelovanja na HMG-CoA reduktazu približno 30-postotna. Malu sistemska raspoloživost pripisuju pre-sistemsom klirensu u sluznici probavnih organa i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Raspodjela

Prosječni volumen raspodjele atorvastatina je približno 381 litara. Na bjelančevine u plazmi veže ga se 98 % i više.

Metabolizam

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite beta-oksidacijske produkte. Daljnji metabolizam tih produkata je pored drugih putova i glukuronidacija. Orto- i parahidroksilirani metaboliti *in vitro* inhibiraju HMG-CoA reduktazu jednako kao atorvastatin. Približno 70 % inhibitornog djelovanja na HMG-CoA reduktazu u krvotoku pripisuju aktivnim metabolitima.

Izlučivanje

Atorvastatin se nakon metabolizma u jetri i/ili izvan jetre izlučuje uglavnom sa žuči. Izgleda da atorvastatin nema značajne enterohepatičke recirkulacije. Prosječno poluvrijeme izlučivanja atorvastatina u ljudi je približno 14 sati. Poluvrijeme inhibicije HMG-CoA reduktaze je zbog doprinosa aktivnih metabolita približno 20 do 30 sati.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Posebne populacije

Starije osobe: Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi je kod zdravih starijih osoba veća nego kod mladih odraslih osoba, a učinci na lipide su usporedivi s onima kod mlađih bolesnika.

Djeca: U otvorenoj osmosedmičnoj studiji su pedijatrijski bolesnici sa stepenom 1 po Tanneru (n = 15) i stepenom 2 ili više (n = 24) po Tanneru, u dobi od 6 do 17 godina, s obiteljskom heterozigotnom hiperholesterolemijom i početnim LDL-holesterolom 4 mmol/l ili više, dobivali jedanput na dan 5 ili 10 mg atorvastatina u obliku tableta za žvakanje odnosno 10 ili 20 mg atorvastatina u obliku filmom obloženih tableta. U modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina, jedina statistički značajna kovarijabla bila je tjelesna masa. Na tjelesnu masu alometrijski preračunati prividni peroralni klirens atorvastatina bio je u djece i adolescenata sličan kao u odraslih. U rasponu izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu ustanovili su dosljedno snižavanje LDL-holesterola i triglicerida.

Spol: Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je kod žena drugačija nego kod muškaraca (C_{max} je u žena približno 20 % veća, a AUC 10 % manja). Razlike nisu klinički značajne i učinak lijeka na lipide kod žena i muškaraca klinički se ne razlikuje.

Pacijenti s oštećenjem bubrega: Bubrežna bolest ne utiče niti na koncentraciju atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi niti na njihov učinak na lipide.

Pacijenti s oštećenjem jetre: U bolesnika s hroničnom alkoholnom jerenom bolesti, (Child-Pugh B) koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi osjetno je povećana (C_{max} je približno 16 puta, a AUC 11 puta veća).

Polimorfizam SLCO1B1: Jetrena pohrana svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje prenosnik OATP1B1.

Kod bolesnika s polimorfizmom SLCO1B1 postoji rizik za povećanu izloženost atorvastatinu, što može voditi do povećanog rizika za rabdomiolizu (pogledajte poglavlje 4.4). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) je povezan s 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC) nego što je kod pojedinaca bez te varijante genotipa (c.521TT). Gensko funkcionalno oštećenje jetrene pohrane atorvastatina je moguće i kod tih bolesnika. Moguć utjecaj na djelotvornost nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U 4 testa *in vitro* i 1 testu *in vivo* atorvastatin nije pokazao mutageno ili klastogeno djelovanje. Za štakore nije bio karcinogen, a kod miševa su velike doze (na temelju AUC_{0-24h} od 6 do 11 puta veće od najveće doze za čovjeka) uzrokovale hepatocelularni adenom i hepatocelularni karcinom kod ženki.

Rezultati studija na životinjama pokazuju da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu uticati na razvoj zametka odnosno ploda. Kod štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao nikakvog uticaja na fertilitet i nije bio teratogen kod doza toksičnih za majku, a toksičnost su ustanovili kod štakora i kunića. Preživljavanje nakon rođenja se, zbog izloženosti ženki velikim dozama atorvastatina, smanjilo, a razvoj mladunčadi štakora je kasnio. Kod štakora postoje dokazi o prelazu kroz placentu. Koncentracija atorvastatina u mlijeku štakorice bila je približno jednaka kao u plazmi. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti kod ljudi u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

Povidon

Natrijev laurilsulfat

Kalcijev karbonat

Celuloza, mikrokristalična

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Atorvastatin calcium |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BIH |

Laktoza hidrat
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat

Film ovojnica:
Poli (vinilni alkohol)
Titanijev dioksid (E171)
Talk
Makrogol 3000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta)

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Atoris filmom obložena tableta, 30x10 mg: 04-07.3-2-10248/18 od 16.07.2019. godine
Atoris filmom obložena tableta, 30x20 mg: 04-07.3-2-10249/18 od 16.07.2019. godine