

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AVASTA
10 mg film tablete
20 mg film tablete
40 mg film tablete
80 mg film tablete
atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Avasta 10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Avasta 20 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Avasta 40 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Avasta 80 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* film tableta.

Avasta 10 mg film tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, film tablete sa diobnom crtom na jednoj strani i utisnutim 10 na drugoj strani.

Avasta 20 mg film tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, film tablete sa diobnom crtom na jednoj strani i utisnutim 20 na drugoj strani.

Avasta 40 mg film tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, film tablete sa diobnom crtom na jednoj strani i utisnutim 40 na drugoj strani.

Avasta 80 mg film tablete

Bijele, duguljaste, bikonveksne, film tablete sa diobnom crtom na jednoj strani i utisnutim 80 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Lijek Avasta je indikovao kao dodatak dijeti, za snižavanje povišene koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i djece koja imaju više od deset godina sa primarnom hiperholesterolemijom, uključujući porodičnu hiperholesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombinovanu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fridriksonu), kada dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dovoljne.

Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.

Lijek Avasta je indikovano i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola kod odraslih sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, kao dodatak ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza) ili kada te mjere nije moguće sprovesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Prevenција kardiovaskularnih događaja kod odraslih pacijenata za koje je procijenjeno da imaju visok rizik za pojavu prvog kardiovaskularnog događaja (pogledati dio 5.1), kao dodatak uz korekciju ostalih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Prije početka liječenja atorvastatinom, pacijent mora biti na standardnoj dijeti za snižavanje nivoa holesterola, a dijetu mora nastaviti i tokom liječenja atorvastatinom.

Doza se mora individualno prilagoditi, zavisno od osnovnih vrijednosti LDL-holesterola, cilja liječenja i odgovora pacijenta na liječenje.

Uobičajena je početna doza od 10 mg jednom dnevno. Doziranje se mora prilagoditi u vremenskim razmacima od najmanje četiri sedmice. Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (miješana) hiperlipidemija

Kod većine pacijenata kontrola se postiže sa 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Odgovor na liječenje vidi se unutar dvije sedmice, a maksimalni terapijski odgovor obično se postiže unutar četiri sedmice, te se održava dugotrajnim liječenjem.

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

Početna doza za pacijente je 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Doziranje je individualno i prilagođava se svake četiri sedmice do ukupno 40 mg dnevno. Potom se doza može povećati do najviše 80 mg dnevno ili se lijekovi koji vežu žučne kiseline mogu kombinovati sa 40 mg atorvastatina dnevno.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Raspoloživi su samo ograničeni podaci (pogledati dio 5.1).

Doza atorvastatina kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom iznosi 10 mg do 80 mg dnevno (pogledati dio 5.1). Atorvastatin se kod ovih pacijenata treba koristiti kao dodatak ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza) ili kada te mjere nije moguće sprovesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije, koristila se doza od 10 mg dnevno. Da bi se postigao ciljni nivo LDL holesterola u skladu sa važećim preporukama, mogu biti potrebne i veće doze.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Kod pacijenata koji istovremeno sa atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, ili letermovir za profilaksu citomegalovirusnih infekcija, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji uzimaju letermovir istovremeno sa ciklosporinima (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaj funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (pogledati dio 4.4).

Poremećaj funkcije jetre

Atorvastatin se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.4. i 5.2). Atorvastatin je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (pogledati dio 4.3).

Stariji pacijenti

Efikasnost i sigurnost primjene kod pacijenata starijih od 70 godina slične su onima u opštoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Hiperholesterolemija

Primjenu atorvastatina u pedijatrijskoj populaciji smiju sprovoditi samo ljekari sa iskustvom u liječenju hiperlipidemije kod djece, a pacijenti se moraju redovno pratiti da bi se procijenio napredak.

Za pacijente sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji imaju deset godina i više, preporučena početna doza atorvastatina iznosi 10 mg dnevno (pogledati dio 5.1).

Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno, zavisno od odgovora 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 kod odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja kod djece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (pogledati dijelove 4.8 i 5.1).

Postoje ograničena iskustva kod djece uzrasta između šest i deset godina dobijeni iz otvorenih ispitivanja. Atorvastatin nije indikovani u liječenju pacijenata mlađih od deset godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u ovoj populaciji pacijenata.

Način primjene

Lijek Avasta je namijenjen za oralnu primjenu. Svaka dnevna doza atorvastatina daje se odjednom u cijelosti i može se primijeniti u bilo koje doba dana sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Avasta je kontraindikovani kod pacijenata:

- koji su preosjetljivi na aktivnu supstancu (atorvastatin) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka navedenu u dijelu 6.1;
- koji imaju aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjeno uporne povišene vrijednosti transaminaza u serumu koje su iznad trostruke vrijednosti gornje granice normalnih vrijednosti);
- koji se liječe lijekom glekaprevir/pibrentasvir, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C;
- koji su trudni, doje i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste odgovarajuće mjere kontracepcije(pogledati dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Prije početka liječenja moraju se obaviti pretrage funkcije jetre, a potom ih ponavljati tokom liječenja u određenim vremenskim razmacima. Kod pacijenata kod kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na oštećenje jetre, moraju se obaviti pretrage funkcije jetre. Pacijenti kod kojih su se povećale vrijednosti transaminaza moraju se pratiti sve do nestanka tog poremećaja. Ukoliko porast vrijednosti transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primjene atorvastatina (pogledati dio 4.8).

Atorvastatin treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција inzulta agresivnim smanjenjem nivoa holesterola

Dodatna analiza podtipova inzulta kod pacijenata bez koronarne bolesti srca, koji su nedavno doživjeli inzult ili prolazni ishemijski atak (TIA), pokazala je da postoji povećana incidencija nastanka hemoragijskog inzulta kod pacijenata kod kojih je liječenje atorvastatinom započeto dozom od 80 mg, u odnosu na placebo grupu. Povećani rizik posebno je zabilježen kod pacijenata koji su prilikom uključivanja u kliničko ispitivanje u anamnezi već imali hemoragijski inzult ili lakunarni infarkt. Odnos između rizika i koristi liječenja atorvastatinom u dozi od 80 mg kod pacijenata sa prethodnim

**Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.**

hemoragijskim inzultom ili lakunarnim infarktom je nejasan, te je potrebno pažljivo proučiti potencijalni rizik od nastanka hemoragijskog inzulta, prije početka liječenja (pogledati dio 5.1).

Djelovanje na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, mogu u rijetkim slučajevima uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju koja može napredovati u rabdomiolizu, potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje karakteriše značajno povišenje nivoa kreatin kinaze CK (> 10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), mioglobinemija i mioglobinurija, što može dovesti do insuficijencije bubrega.

Postoje vrlo rijetki slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vrijeme ili nakon tretmana s nekim statinima. IMNM je klinički okarakterisana kao: uporna proksimalna slabost mišića sa povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu, koja je prisutna i nakon prekida terapije statinima, pozitivnih antitijela na HMG-CoA reduktazu i poboljšanja sa imunosupresivnim agensima.

Prije početka liječenja

Atorvastatin i ostali statini s oprezom se prepisuju pacijentima sa povećanim rizikom od rabdomiolize.

U sljedećim situacijama moraju se odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) prije početka liječenja statinom:

- oštećenje bubrega;
- hipotiroidizam;
- mišićni poremećaji u ličnoj ili porodičnoj anamnezi;
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratima u prošlosti;
- ranija bolest jetre i/ili konzumacija većih količina alkohola;
- kod starijih pacijenata (> 70 godina) potrebno je razmotriti neophodnost zbog prisustva drugih predisponirajućih faktora za nastanak rabdomiolize;
- situacije u kojima se mogu javiti povećane koncentracije u plazmi, kao što su interakcije (pogledati dio 4.5) i primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (pogledati dio 5.2).

U takvim situacijama nužno je procijeniti rizik liječenja prema mogućoj koristi, a preporučuje se i kliničko praćenje.

Ako je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) liječenje se ne smije započeti.

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne treba se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u prisustvu bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, budući da bi to moglo otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje se mora ponoviti za pet do sedam dana, da bi se potvrdili rezultati.

Tokom liječenja

- pacijenti se moraju upozoriti da hitno prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, posebno ako su praćeni generalno lošim osjećanjem ili povišenom tjelesnom temperaturom;
- ukoliko se kod pacijenata tokom liječenja atorvastatinom jave takvi simptomi moraju se izmjeriti vrijednosti CK. Ukoliko su vrijednosti CK značajno povišene (> 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti), mora se prekinuti liječenje;
- ukoliko su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako je CK povišen ≤ 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, neophodno je razmisliti o prekidu liječenja;
- ukoliko se simptomi povuku, a CK vrati na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili nekog drugog statina u najnižoj dozi i uz pažljivo praćenje;
- primjena atorvastatina se mora prekinuti u slučaju pojave klinički značajnog povišenja nivoa CK (> 10 puta od gornje granice normalne vrijednosti) ili ako je dijagnostikovana rabdomioliza ili se na nju sumnja.

Istovremeno liječenje sa drugim lijekovima

Rizik od rabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti takođe povećan prilikom istovremene primjene gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ili

ezetimiba. Ukoliko je moguće, umjesto ovih lijekova moraju se razmotriti druge zamjenske terapije (koje ne dovode do interakcija).

U slučajevima kada je neophodna zajednička primjena ovih lijekova sa atorvastatinom mora se pažljivo procijeniti rizik i korist istovremenog liječenja. Kada pacijenti koriste lijekove koji povećavaju nivo atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Osim toga, u slučaju primjene snažnog inhibitora CYP3A4 mora se razmotriti niža početna doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata (pogledati dio 4.5).

Atorvastatin se ne smije istovremeno uzimati s formulacijama fusidinske kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se primjena formulacija fusidinske kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su istovremeno uzimali fusidinsku kiselinu i statine (pogledati dio 4.5). Pacijenta je potrebno savjetovati da odmah zatraži ljekarsku pomoć ako primijeti simptome kao slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima.

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

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

Intersticijska bolest pluća

Pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća zabilježeni su za vrijeme liječenja pojedinim statinima, posebno pri dugotrajnom uzimanju (pogledati dio 4.8). Klinička slika može uključivati dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i povišena temperatura). Ako se posumnja na intersticijsku bolest pluća, mora se prekinuti liječenje statinom.

Dijabetes

Neki dokazi ukazuju na to da statini, kao klasa, povećavaju koncentraciju glukoze u krvi, te kod nekih pacijenata sa povećanim rizikom za dijabetes, mogu dovesti do stepena hiperglikemije koji zahtijeva odgovarajuće mjere liječenja dijabetesa. Međutim smanjenje kardiovaskularnog rizika zbog primjene statina nadmašuje navedeni rizik, te ne smije biti razlog za prekid liječenja statinima. Pacijente sa povećanim rizikom za dijabetes (glukoza natašte 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) mora se pažljivo pratiti, klinički i biohemijski, u skladu sa nacionalnim smjernicama.

Miastenia

Prijavljeno je u nekoliko slučajeva je da statini izazivaju de novo ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (pogledati dio 4.8). Lijek Avasta treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugi statin (ponovno) primjenjen.

Pedijatrijska populacija

Klinički značajan efekat na rast i seksualno sazrijevanje nije zabilježen u trogodišnjem ispitivanju zasnovanom na procjeni cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadijuma prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine (pogledati dio 4.8).

Pomoćne supstance

Lijek Avasta sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekat istovremeno primjenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citohroma 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 takođe prepoznat kao supstrat efluks transportera P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein, BCRP*), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (pogledati dio 5.2). Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja plazmatskih

**Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.**

koncentracija atorvastatina i povećanog rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primjeni atorvastatina sa ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracija atorvastatina (pogledati Tabelu 1 i specifične informacije ispod). Ukoliko je moguće, mora se izbjegavati istovremena primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima gdje se istovremena primjena ovih lijekova ne može izbjeći, mora se razmotriti niža početna i maksimalna doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata (pogledati Tabelu 1).

Umjereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati plazmatske koncentracije atorvastatina (pogledati Tabelu 1). Povećani rizik od miopatije primijećen je prilikom upotrebe eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu sprovedena ispitivanja interakcije efekata amiodarona i verapamila na atorvastatin. Poznato je da amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4, te istovremena primjena sa atorvastatinom može rezultirati povećanom izloženosti atorvastatinu. Stoga se mora razmotriti primjena niže maksimalne doze atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata prilikom istovremene primjene sa umjerenim CYP3A4 inhibitorima. Odgovarajuće kliničko praćenje preporučuje se nakon uvođenja u liječenje ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena atorvastatina sa induktorima P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do promjenljivih smanjenja koncentracija atorvastatina u plazmi. Radi dvostrukog mehanizma interakcije u djelovanju rifampicina (indukcija citohroma P450 3A i inhibicija transportera jetrenog unosa OATP1B1), preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i rifampicina, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina bila povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Kako je efekat rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nepoznat, ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, mora se pažljivo pratiti efikasnost lijeka kod pacijenata.

Inhibitori transportera

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu (pogledati Tabelu 1). Efekat inhibicije transportera jetrenog unosa na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti (pogledati Tabelu 1).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji uzimaju letermovir istovremeno sa lijekom ciklosporin (pogledati dio 4.4).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Primjena samih fibrata u nekim slučajevima može se povezati sa miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može se povećati istovremenom primjenom derivata fibrinske kiseline i atorvastatina. Ukoliko nije moguće izbjeći njihovu istovremenu primjenu, mora se koristiti najniža doza atorvastatina kojom se postiže terapijski cilj i obavezno je odgovarajuće pratiti pacijenta (pogledati dio 4.4).

Ezetimib

Primjena samog ezetimiba povezana je sa miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može se povećati istovremenom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata.

Holestipol

Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (za približno 25%) kada se holestipol primjenjivao istovremeno sa atorvastatinom. Međutim, efekat na lipide bio je veći pri istovremenoj primjeni atorvastatina i holestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidinska kiselina

Rizik od miopatije uključujući rabdmiolizu može biti povećan istovremenom sistemskom upotrebom fusidinske kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička, ili obje) je još uvek nepoznat. Postoje prijavljeni slučajevi rabdmiolize (uključujući neke fatalne) kod pacijenata koji primaju ovu kombinaciju lijekova.

Ukoliko je terapija sa sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, treba prekinuti terapiju atorvastatinom dok traje terapija fusidinskom kiselinom (pogledati dijelove 4.4).

Kolhicin

Iako ispitivanja interakcije atorvastatina i kolhicina nisu sprovedena, prijavljeni su slučajevi miopatije prilikom istovremenog korištenja atorvastatina i kolhicina. Potreban je oprez prilikom prepisivanja atorvastatina sa kolhicinom.

Efekat atorvastatina na istovremeno primijenjene lijekove

Digoksin

Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže pri istovremenoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina blago su porasle. Pacijenti koji uzimaju digoksin moraju se odgovarajuće pratiti.

Oralni kontraceptivi

Istovremenom primjenom atorvastatina i oralnih kontraceptiva povećavaju se plazmatske koncentracije noretindrona i etinil-estradiola.

Varfarin

U kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji primaju hroničnu terapiju varfarina, istovremena primjena 80 mg atorvastatina dnevno dovela je do manjeg smanjenja (otprilike 1,7 sekundi) protrombinskog vremena tokom prvih četiri dana liječenja, što je normalizovano tokom 15 dana liječenja atorvastatinom. Iako su vrlo rijetko zabilježene klinički značajne antikoagulacijske interakcije kod pacijenata koji primaju kumarinske antikoagulanse mora se odrediti protrombinsko vrijeme prije početka liječenja atorvastatinom, te dovoljno učestalo tokom ranog liječenja da bi se osiguralo da nema značajnih promjena protrombinskog vremena.

Kada je jednom potvrđeno stabilno protrombinsko vrijeme, može se određivati u uobičajenim intervalima preporučenim za pacijente na kumarinskim antikoagulansima. Ukoliko se doza atorvastatina mijenja ili se ukida, mora se ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije bilo povezano sa krvarenjima ili promjenama protrombinskog vremena kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcije lijekova sprovedena su samo kod odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gorenavedene interakcije kod odraslih i upozorenja iz dijela 4.4 moraju se uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Interakcije sa drugim lijekovima

Tabela 1. Efekat istovremeno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primijenjeni lijek i način doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC ^a	Klinička preporuka [#]
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tokom 7 dana	8,3	Kontraindikovana je istovremena primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (pogledati dio 4.3).

Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, osam dana (dan 14. do 21. dan)	40 mg prvi dan, 10 mg 20. dan	9,4	U slučajevima gdje je neophodna istovremena primjena sa atorvastatinom, ne prelaziti 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Telaprevir 750 mg na svakih osam sati, deset dana	20 mg, pojedinačna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom na dan kroz 28 dana	8,7	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratno	1,95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dana	20 mg SD	3,29	Dnevna doza atorvastatina ne smije biti veća od 20 mg u slučaju istovremene upotrebe lijekova koji sadrže letermovir.
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom na dan kroz četiri dana	5,9	U slučajevima gdje je neophodna istovremena primjena sa atorvastatinom preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Kod doza atorvastatina koje prelaze 20 mg/dan preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, devet dana	80 mg jednom na dan kroz osam dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od petog do sedmog dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno osmi dan), 4. do 18. dan, 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg jednom na dan kroz četiri dana	3,9	U slučajevima gdje je neophodna istovremena primjena sa atorvastatinom preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Kod doza atorvastatina koje prelaze 40 mg preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, devet dana	10 mg jednom na dan kroz četiri dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom na dan, četiri dana	40 mg pojedinačna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan kroz četiri dana	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan kroz četiri dana	2,3	
Nelfinavir 1.250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan kroz 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta, 240 ml jednom na dan*	40 mg, pojedinačna doza	1,37	Ne preporučuje se istovremeni unos velikih količina soka od grejpfruta i

			atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom na dan, 28 dana	40 mg, pojedinačna doza	1,51	Nakon uvođenja ili prilagođavanja doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, sedam dana	10 mg, pojedinačna doza	1,33	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje pacijenata.
Amlodipin 10 mg, pojedinačna doza	80 mg, pojedinačna doza	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, dvije sedmice	10 mg jednom na dan kroz dvije sedmice	1,00	Nema posebnih preporuka.
Holestipol 10 g dva puta dnevno, 24 sedmica	40 mg jednom na dan tokom 8 sedmica	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 17 dana	10 mg jednom na dan kroz 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom na dan, 14 dana	10 mg, tri dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampin 600 mg jednom na dan, sedam dana (istovremeno primijenjen)	40 mg pojedinačna doza	1,12	Ukoliko nije moguće izbjeći istovremenu primjenu, preporučuje se istovremena primjena atorvastatina s rifampicinom uz kliničko praćenje.
Rifampin 600 mg jednom na dan, pet dana (odvojene doze)	40 mg pojedinačna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, sedam dana	40 mg pojedinačna doza	1,35	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje pacijenata
Fenofibrat 160 mg jednom na dan, sedam dana	40 mg pojedinačna doza	1,03	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje pacijenata
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg pojedinačna doza	2.3	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje pacijenata. Doza atorvastatina ne smije preći 20 mg dnevno tokom istovremene primjene sa lijekom boceprevir.

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

pogledati 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 metabolizuju putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpfruta isto dovodi do smanjenja AUC aktivnog ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velika količina soka od grejpfruta (više 1,2 L dnevno kroz pet dana) povećava AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC aktivnih (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1,3 puta.

** Odnos zasnovan na jednom uzorku uzetom 8-16 h nakon doze

Tabela 2. Efekat atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i način doziranja	Istovremeno primijenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom na dan kroz deset dana	Digoksin 0,25 mg jednom na dan, 20 dana	1,15	Pacijenti koji uzimaju digoksin moraju se odgovarajuće pratiti.
40 mg jednom na dan kroz 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom na dan, dva mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom na dan kroz 15 dana	* Fenazon, 600 mg pojedinačna doza	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg, pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, sedam dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom na dan kroz četiri dana	Fosamprenavir 1.400 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom na dan kroz četiri dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primijeniti odgovarajuće metode kontracepcije tokom liječenja (pogledati dio 4.3).

Trudnoća

Atorvastatin je kontraindikovano tokom trudnoće (pogledati dio 4.3). Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Nisu sprovedena kontrolisana klinička ispitivanja sa atorvastatinom kod trudnica. Zabilježeni su rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može sniziti fetalni nivo mevalonata koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hronični proces i uobičajeni prekid upotrebe lijekova koji snižavaju lipide tokom trudnoće trebalo bi da ima mali uticaj na dugotrajni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Zbog toga se atorvastatin ne smije upotrebljavati kod trudnica, žena koje pokušavaju da zatrudne ili sumnjaju na trudnoću. Liječenje atorvastatinom mora se prekinuti za vrijeme trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (pogledati dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Kod pacova, plazmatske koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita su slične onima u mlijeku (pogledati dio 5.3). Zbog rizika nastanka ozbiljnih neželjenih djelovanja, žene koje uzimaju atorvastatin ne smiju dojiti (pogledati dio 4.3).

Atorvastatin je kontraindikovano tokom dojenja (pogledati dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije imao efekat na plodnost mužjaka i ženki (pogledati dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Atorvastatin ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

U placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju atorvastatina, na 16.066 pacijenata (8.755 na atorvastatinu; 7.311 na placebo) liječenih u prosjeku 53 sedmice, 5,2% pacijenata na atorvastatinu prekinulo je ispitivanje zbog neželjenih djelovanja u odnosu na 4% pacijenata na placebo.

Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog postmarketinškog iskustva, sljedeći podaci prikazuju profil neželjenih djelovanja atorvastatina.

Učestalost neželjenih djelovanja navedena je na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sistema

Često: alergijske reakcije.

Vrlo rijetko: anafilaksija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hiperglikemija.

Povremeno: hipoglikemija, povećanje težine, anoreksija.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: noćne more, nesanica.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja.

Povremeno: vrtoglavica, parestezije, hipoestezija, disgeuzija, amnezija.

Rijetko: periferna neuropatija.

Nepoznata učestalost: Miastenija gravis

Poremećaji oka

Povremeno: zamućen vid.

Vrlo rijetko: smetnje u vidu.

Nepoznata učestalost: Očna miastenija

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: tinitus

Vrlo rijetko: gubitak sluha.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringolaringealna bol, epistaksa.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, dijareja.

Povremeno: povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, podrigivanje, pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: hepatitis.

Rijetko: holestaza.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: urtikarija, osip kože, svrbež, alopecija.

Rijetko: angioneurotski edem, bulozni dermatitis, uključujući i multiformni eritem, Stivens-Džonsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: mijalgija, artralgija, bol u ekstremitetima, spazmi mišića, oticanje zglobova, bol u leđima.

Povremeno: bol u vratu, slabost mišića.

Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.

Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendinopatija, nekad komplikovana rupturom.

Veoma rijetko: sindrom nalik lupusa

Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (pogledati dio 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Povremeno: malaksalost, astenija, bol u prsima, periferni edem, umor, pireksija.

Pretrage

Često: poremećaj vrijednosti pretraga jetrene funkcije, povećanje kreatin kinaze u krvi.

Povremeno: pozitivan nalaz leukocita u urinu.

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze zabilježen je porast serumskih transaminaza kod pacijenata koji su primali atorvastatin. Ove promjene bile su obično blage, prolazne i nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajno (> 3 puta iznad gornje granice normale) povećanje serumskih transaminaza javilo se kod 0,8% pacijenata na atorvastatinu. Ovo povećanje zavisilo je od doze i reverzibilno kod svih pacijenata.

Porast nivoa kreatin kinaze u serumu (CK) (> 3 puta iznad gornje granice normale) javio se kod 2,5% pacijenata na atorvastatinu, što je slično drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze tokom kliničkih ispitivanja. Vrijednosti > 10 puta iznad gornje granice normale zabilježene su kod 0,4% pacijenata liječenih atorvastatinom (pogledati dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 10 - 17 godina koji su liječeni atorvastatinom imali su profil neželjenih djelovanja generalno sličan onom kod pacijenata liječenih placebom, a najčešća neželjena djelovanja u obje grupe, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su infekcije. U trogodišnjoj studiji na osnovu procjene ukupnog sazrijevanja i razvoja, procjene Tannerove faze i mjerenja visine i težine nije primjećen klinički značajan uticaj na rast i polno sazrijevanje. Profil sigurnosti i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan poznatom bezbjednosnom profilu atorvastatina kod odraslih pacijenata.

Baza podataka o kliničkoj sigurnosti uključuje sigurnosne podatke za 520 pedijatrijskih pacijenata koji su primali atorvastatin, od kojih je sedam pacijenata bilo mlađe od šest godina, 121 pacijenata imali su između šest i devet godina, a 392 pacijenata bilo je uzrasta od deset do 17 godina.

Na osnovu raspoloživih podataka očekuje se da je učestalost, tip i težina neželjenih djelovanja kod djece ista kao i kod odraslih.

Sljedeća neželjena djelovanja zabilježena su kod nekih statina:

- seksualna disfunkcija;
- depresija;
- pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno kod dugotrajnog liječenja (pogledati dio 4.4);
- šećerna bolest: učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (glukoza u krvi natašte \geq 5,6 mmol/L, BMI > 30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici 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 Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Odobreno
ALMBiH
19.4.2024.

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje atorvastatinom. Ukoliko dođe do predoziranja lijekom, treba liječiti simptomatski i uvesti suportivne mjere po potrebi da bi se obezbijedilo funkcionisanje vitalnih organa. Obavezno je pratiti testove jetrenih funkcija i vrijednosti CK u serumu. Zbog obimnog vezivanja ovog lijeka za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza mogla znatnije da ubrza eliminaciju atorvastatina iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: hipolipemici, inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaza)

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu i odgovoran je za konverziju 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri objedinjuju u VLDL (lipoproteini veoma male gustine) i oslobađaju se u krvotok da bi dospjeli do perifernih tkiva. Lipoprotein male gustine (LDL) se formira iz VLDL i katabolizuje se primarno preko visokoafinitetnih LDL receptora.

Atorvastatin snižava nivoe holesterola i lipoproteina u krvi inhibicijom sinteze HMG-CoA reduktaze i sintezu holesterola u jetri i takođe povećava broj hepatičkih LDL receptora u jetri na površini ćelija, što dovodi do pojačanog vezivanja i katabolizma LDL-a.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL-a i broj čestica LDL-a. Atorvastatin uzrokuje znatan i trajan porast aktivnosti LDL receptora, što je povezano sa povoljnom promjenom kvaliteta cirkulirajućih čestica LDL-a u krvi. Atorvastatin efikasno smanjuje nivo LDL holesterola kod pacijenata sa porodičnom homozigotnom hiperholesterolemijom koji obično ne reaguju dobro na liječenje hipolipemicima.

Ispitivanja su pokazala da atorvastatin smanjuje ukupni holesterol (30% do 46%), LDL-holesterol (41% do 61%), apolipoprotein B (34% do 50%) i trigliceride (14% do 33%), ali i da dovodi do varijabilnog povećanja HDL holesterola (holesterol visoke gustine) i apolipoproteina A₁. Ovi rezultati se odnose na pacijente sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, neporodičnom hiperholesterolemijom i mješovitom hiperlipidemijom, uključujući pacijente sa insulin nezavisnim dijabetes melitusom.

Dokazano je da smanjenje nivoa ukupnog holesterola, LDL holesterola i apolipoproteina B smanjuje opasnost od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

U multicentričnom otvorenom ispitivanju primjene lijeka u humane svrhe koje je trajalo osam sedmica sa mogućnošću nastavka ispitivanja različitog trajanja, sa uključenih 335 pacijenata, bilo je 89 pacijenata sa utvrđenom homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Kod ovih 89 pacijenata prosječno smanjenje LDL holesterola bilo je približno 20%. Atorvastatin se primjenjivao u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U REVERSAL ispitivanju (engl. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) efekat intenzivnog snižavanja nivoa lipida sa atorvastatinom 80 mg i efekat uobičajenog stepena snižavanja nivoa lipida pravastatinom 40 mg na koronarnu aterosklerozu, procjenjivao se pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS), tokom angiografije kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca. U ovom, randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju, IVUS je sproveden na početku, te nakon 18 mjeseci liječenja kod 502 pacijenata. U grupi na atorvastatinu (n = 253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene volumena ateroma (primarni kriterijum), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p = 0,98) u grupi na atorvastatinu, te +2,7% (p = 0,001) u grupi na pravastatinu (n = 249). U poređenju sa pravastatinom, efekat atorvastatina statistički je značajan (p = 0,02). Efekat intenzivnog snižavanja lipida na glavne kardiovaskularne ishode ispitivanja (npr. potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije ispitivan u ovom ispitivanju.

U grupi na atorvastatinu, LDL kolesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28), a u grupi na pravastatinu, LDL kolesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatin takođe značajno smanjuje srednju vrijednost ukupnog holesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p < 0,0001$), srednju vrijednost triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, $p < 0,0009$), te srednju vrijednost apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22%, $p < 0,0001$). Atorvastatin povećava srednju vrijednost HDL holesterola za 2,9% (pravastatin: +5,6%, $p =$ nije značajan). U grupi pacijenata koji su primali atorvastatin, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) smanjena je za prosječno 36,4% u poređenju sa 5,2% smanjenja u grupi pacijenata koja je primala pravastatin ($p < 0,0001$).

Rezultati ispitivanja postignuti su dozom atorvastatina od 80 mg, te se ne mogu ekstrapolirati na niže doze.

Profil sigurnosti i podnošljivosti u obje grupe bio je uporediv.

Efekat intenzivnog snižavanja lipida atorvastatinom na kardiovaskularne ishode i smrtnost nije istraživan u ovom ispitivanju. Zbog toga, klinički značaj ovih rezultata na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja nije poznat.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL ispitivanju procjenjivan je atorvastatin u dozi od 80 mg kod 3.086 pacijenata (atorvastatin $n = 1.538$; placebo $n = 1.548$) sa akutnim koronarnim sindromom (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tokom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 sedmica. Liječenje sa atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan produžilo je vrijeme do javljanja kombinovanog primarnog ishoda, definisanog kao smrt zbog bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda koja zahtijeva hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% ($p = 0,048$). To je uglavnom bilo zbog smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda za 26% ($p = 0,018$). Drugi sekundarni ishodi nisu postigli statistički značaj (ukupno: placebo: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Sigurnosni profil atorvastatina u ispitivanju MIRACL bio je dosljedan s onim koji je opisan u dijelu 4.8.

Prevencija kardiovaskularne bolesti

Efekat atorvastatina na koronarnu bolest sa smrtnim ishodom ili bez njega analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju ASCOT-LLA (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti sa hipertenzijom u dobi od 40 do 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine pectoris sa ukupnim holesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (251mg/dl). Dodatno, svi su pacijenti imali barem tri unaprijed definisana kardiovaskularna faktora rizika: muški pol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarna bolest kod nekog od najbližih rođaka, ukupni holesterol/HDL > 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija lijeve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifična abnormalnost EKG-a, proteinurija/albuminurija. Svi uključeni pacijenti nisu imali visok rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

Pacijenti su dobijali antihipertenzivne lijekove (amlodipin ili atenolol kao osnovu liječenje), te atorvastatin u dozi od 10 mg na dan ($n = 5.168$) ili placebo ($n = 5.137$).

Efekat atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog kardiovaskularnog rizika bio je sljedeći:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin prema placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) ¹	p-vrijednost
Fatalna KBS plus nefatalni IM	36%	100 prema 154	1,1%	0,0005
Ukupni KV događaji i revaskularizacije	20%	389 prema 483	1,9%	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29%	178 prema 247	1,4%	0,0006

¹Temeljeno na razlici stope bitnih događaja tokom prosječnog vremena praćenja od 3,3 godine.

KBS = koronarna bolest srca; IM = infarkt miokarda

Ukupna i kardiovaskularna smrtnost nisu bile značajno smanjene (185 prema 212 događaja, $p = 0,17$ i 74 prema 82 događaja, $p = 0,51$). Analizama podgrupe po polu (81% muškarci, 19% žene), povoljan efekat atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se kod žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podgrupi. Opšta i kardiovaskularna smrtnost bile su brojčano veće kod žena (38 prema 30 i 17 prema 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan efekat osnovne antihipertenzivne terapije (amlodipin ili atenolol). Primarni ishod (fatalna KBS bolest plus nefatalni IM) bio je značajno smanjen u grupi koja je, uz atorvastatin, kao osnovno antihipertenzivno liječenje dobijala amlodipin (omjer rizika 0,47 [0,32-0,69], $p = 0,00008$), ali ne i u grupi koja je kao osnovno liječenje dobijala atenolol (omjer rizika 0,83 [0,59-1,17], $p = 0,287$).

Efekat atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontrolisanom ispitivanju CARDS (engl. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i sa LDL holesterolom $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i trigliceridima $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Svi su pacijenti imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: hipertenziju, naviku pušenja, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Pacijenti su bili liječeni atorvastatinom u dozi od 10 mg na dan ($n = 1428$) ili su dobijali placebo ($n = 1410$) tokom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

Efekat atorvastatina na apsolutno i relativno smanjenje rizika bilo je sljedeće:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin prema placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) ¹	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, nijema ishemija, smrtnost zbog akutne KBS, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37%	83 prema 127	3,2%	0,0010
IM (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, nijema ishemija)	42%	38 prema 64	1,9%	0,0070
Moždani udar (sa smrtnim ishodom ili bez njega)	48%	21 prema 39	1,3%	0,0163

¹Na osnovu razlike u bitnim događajima tokom prosječnog praćenja od 3,9 godina;

AIM - akutni infarkt miokarda; CABG - koronarna arterijska prenosnica; KBS - koronarna bolest srca; IM - infarkt miokarda; PTCA - perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije primijećena razlika u efektu liječenja zavisno od pola, dobi pacijenta ili o početnom nivou LDL holesterola. Primijećen je pozitivni pomak stope smrtnosti (82 smrti u placebo grupi prema 61 smrti u grupi pacijenata liječenih atorvastatinom, $p = 0,0592$).

Rekurentni moždani udar

U ispitivanju prevencije moždanog udara agresivnim smanjenjem nivoa holesterola (SPARCL - engl. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), procjenjivan je efekat atorvastatina u dozi od 80 mg na dan, odnosno placeba kod 4.731 pacijenta koji su unutar posljednjih šest mjeseci doživjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), a koji nisu imali koronarnu bolest srca. Među ispitanicima, bilo je 60% muškaraca u dobi između 21 i 92 godine (prosječna dob 63 godine) sa prosječnom početnom vrijednošću LDL holesterola od 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Tokom liječenja atorvastatinom prosječna vrijednost LDL holesterola iznosila je 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a kod pacijenata koji su primali placebo bila je 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Prosječno vrijeme praćenja bilo je 4,9 godina.

Primarni ishod ispitivanja (moždani udar sa smrtnim ishodom ili bez njega) smanjen je za 15% u grupi koja je primala atorvastatin u dozi od 80 mg (omjer rizika HR 0,85; 95% CI, 0,72-1; $p = 0,05$) u poredenju sa placebo grupom (omjer rizika HR 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p = 0,03$ nakon prilagođavanja prema početnim vrijednostima).

Smrtnost od svih uzroka je bila 9,1% (216/2.365) u grupi pacijenata koji su primali atorvastatin, u odnosu na 8,9% (211/2.366) kod pacijentima koji su dobijali placebo.

Post hoc analiza pokazala je da je atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio incidenciju ishemijskog infarkta (218/2.365, 9,2%) u odnosu na placebo (274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$), a povećao incidenciju hemoragijskog infarkta (55/2.365, 2,3%) u poređenju sa placebom (33/2.366, 1,4%, $p = 0,02$).

- Rizik od hemoragijskog infarkta bio je veći kod pacijenata koji su prije početka ispitivanja već doživjeli hemoragijski infarkt (7/45 u grupi koja je primala atorvastatin u poređenju sa 2/48 u placebo grupi; omjer rizika HR 4,06; 95 % CI, 0,84-19,57), dok je rizik od ishemijskog infarkta u obje grupe bio sličan (3/45 u grupi koja je primala atorvastatin u poređenju s 2/48 u placebo grupi; omjer rizika HR 1,64; 95 % CI, 0,27-9,82).
- Rizik od hemoragijskog infarkta bio je veći kod pacijenata koji su prije početka ispitivanja već doživjeli lakunarni infarkt (20/708 u grupi koja je dobijala atorvastatin u odnosu na 4/701 u placebo grupi; omjer rizika HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61). Međutim, rizik od ishemijskog infarkta kod tih pacijenata bio je manji (79/708 u grupi koja je dobijala atorvastatin u odnosu na 102/701 u placebo grupi; omjer rizika HR 0,76; 95 % CI, 0,57-1,02). Moguće je da je neto rizik od moždanog udara povećan kod pacijenata sa prethodnim lakunarnim infarktom, koji uzimaju atorvastatin u dozi od 80 mg na dan.

U podgrupi pacijenata sa prethodnim hemoragijskim infarktom, smrtnost zbog svih uzroka bila je 15,6% kod onih koji su primali atorvastatin (7/45), odnosno 10,4% u placebo grupi (5/48). U podgrupi pacijenata sa prethodnim lakunarnim infarktom smrtnost zbog svih uzroka bila je 10,9% u pacijenata koji su primali atorvastatin (77/708) u odnosu na 9,1% u placebo grupi (64/701).

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija pedijatrijskih pacijenata uzrasta od šest do 17 godina

U osmosedmičnom otvorenom ispitivanju procjenjivana je farmakokinetika, farmakodinamika, sigurnost i podnošljivost atorvastatina kod djece i adolescenata sa genetički potvrđenom heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom i početnom vrijednosti LDL holesterola ≥ 4 mmol/L. Bilo je uključeno ukupno 39 djece i adolescenata, uzrasta od šest do 17 godina. Grupa A je uključivala 15 djece od šest do 12 godina, te u fazi 1 po Tanneru. Grupa B je uključivala 24 djece od deset do 17 godina, te u fazi ≥ 2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina bila je 5 mg dnevno u obliku tablete za žvakanje u Grupi A i 10 mg dnevno u obliku tablete u Grupi B. Bilo je dozvoljeno udvostručiti dozu ukoliko ispitanik nije postigao ciljni nivo LDL holesterola od $< 3,35$ mmol/L do četvrte sedmice i ukoliko se atorvastatin dobro podnosi.

Prosječne vrijednosti LDL holesterola, ukupnog holesterola, VLDL holesterola i apolipoproteina B smanjile su se kroz dvije sedmice kod svih ispitanika. Kod pacijenata kod kojih je udvostručena doza uočeno je dodatno smanjenje kroz najmanje dvije sedmice, pri prvoj procjeni nakon povećanja doze. Srednji postotak smanjenja lipidnih parametara bio je sličan u obje grupe bez obzira na to da li su pacijenti koristili početnu dozu ili im je početna doza udvostručena. U osmoj sedmici, prosječni postotak promjene u odnosu na početne vrijednosti bio je 40% za LDL holesterol, odnosno 30% za totalni holesterol, kroz cijeli raspon izlaganja.

U drugom otvorenom ispitivanju u kojem je učestvovala jedna grupa "single arm study", bilo je uključeno 271 dijete oba pola s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta od 6 do 15 godina. Djeca su bila liječena atorvastatinom u trajanju do tri godine. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje su bili potvrđena heterozigotna porodična hiperholesterolemija i početna vrijednost LDL holesterola ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg / dL). Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 139 djece u razvojnoj fazi Tanner 1 (opšto 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 uzrasta od 10 i više godina iznosila je 10 mg (jednom dnevno). Kod svih pacijenata doza se je mogla titrirati na veće doze kako bi se postigla ciljna vrijednost LDL holesterola $< 3,35$ mmol/L. Srednja doza, prema tjelesnoj težini, za djecu od 6 do 9 godina bila je 19,6 mg, a za djecu uzrasta od 10 i više godina bila je 23,9 mg.

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

Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.

Podaci su bili konzistentni s time da lijek ne utiče na bilo koji od parametara rasta i razvoja (tj. visina, težina, BMI, stadijum prema Tanneru, procjena ispitivača ukupnog sazrijevanja i razvoja) pedijatrijskih i adolescentnih ispitanika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji su dobivali atorvastatin tokom 3-godišnjeg ispitivanja. Prema procjeni ispitivača tokom posjeta, nisu zabilježena neželjena djelovanja koja bi se odnosila na visinu, težinu, BMI prema dobi ili polu.

Tablica 3 Efekat atorvastatina na snižavanje lipida kod dječaka i djevojčica adolescentne uzrasti s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (mmol/L)						
Vremenska tačka	N	Ukupni holesterol (S.D.)	LDL holesterol (S.D.)	HDL holesterol (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 porodična hiperholesterolemija pedijatrijskih pacijenata uzrasta od deset do 17 godina

U dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju, praćeno otvorenom fazom, na 187 dječaka i kod djevojčica nakon prve menstruacije, uzrasta od deset do 17 godina (prosječne dobi 14,1 godina) sa porodičnom heterozigotnom hiperholesterolemijom ili teškom hiperholesterolemijom, koji su nasumice raspoređeni u grupe koja uzima atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47) tokom 26 sedmica, a nakon čega su svi uzimali atorvastatin sljedećih 26 sedmica. Doza atorvastatina iznosila je 10 mg jednom na dan tokom prve četiri sedmice, a ako je LDL holesterol bio > 3,36 mmol/l doza je povećana na 20 mg. Atorvastatin je značajno smanjio nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B tokom 26-sedmične faze dvostruko slijepog ispitivanja. Prosječna postignuta vrijednost LDL holesterola bila je 3,38 mmol/l (raspon 1,81 mmol/l do 6,26 mmol/l) u grupi na atorvastatinu u odnosu na 5,91 mmol/l (raspon 3,93 mmol/l do 9,96 mmol/l) u placebo grupi tokom 26-sedmične faze dvostruko slijepog ispitivanja.

Dodatna ispitivanja atorvastatina u odnosu na holestipol sprovedena kod pedijatrijskih bolesnika s hiperholesterolemijom uzrasta od deset do 18 godina pokazala su da atorvastatin (N = 25) uzrokuje značajno smanjenje LDL holesterola u 26. sedmici (p < 0,05) u poređenju s holestipolom (N = 31).

Ispitivanje primjene lijeka u humane svrhe pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom (uključujući homozigotnu hiperholesterolemiju) bilo je uključeno 46 pedijatrijskih pacijenata koji su liječeni atorvastatinom titriranim zavisno od odgovora na lijek (neki pacijenti primali su 80 mg atorvastatina dnevno). Ispitivanje je trajalo tri godine: LDL holesterol bio je snižen za 36%.

Dugotrajna efikasnost liječenja atorvastatinom u dječjoj dobi da bi se smanjilo obolijevanje i smrtnost u odrasloj dobi, nije ustanovljena.

Evropska Agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja atorvastatina kod novorođenčadi do onih mladih od šest godina u liječenju heterozigotne hiperholesterolemije, te kod novorođenčadi do onih mladih od 18 godina u liječenju homozigotne porodične hiperholesterolemije, kombinovane (miješane) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije, te u prevenciji kardiovaskularnih događaja (pogledati dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Atorvastatin se brzo apsorbuje poslije oralne administracije; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže u roku od jednog do dva sata. Obim apsorpcije se povećava proporcionalno sa dozom

Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.

atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina nakon oralne primjene filmom obloženih tableta iznosi 95% do 99% u poređenju sa oralnom otopinom. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi oko 12%, a sistemska raspoloživost aktivnog inhibitora HMG-CoA reduktaze je oko 30%. Niska sistemska raspoloživost može se pripisati predsistemskom klirensu u sluznici probavnog sistema i/ili efektu prvog prolaza kroz jetru.

Raspodjela

Srednji volumen distribucije atorvastatina je oko 381 L. Atorvastatin se $\geq 98\%$ vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Atorvastatin se metabolizuje putem citohroma P450 3A4 u orto- i parahidroksilirane derivate i razne produkte beta-oksidacije. Osim drugih puteva, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. *In vitro* inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksi metabolitima jednaka je inhibiciji atorvastatinom. Približno 70% inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze pripisuje se aktivnim metabolitima.

Izlučivanje

Atorvastatin i njegovi metaboliti se eliminišu prvenstveno u žuči po hepatičkom i/ili ekstahepatičkom metabolizmu. Međutim, ovaj lijek izgleda se ne podvrgava enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednji poluživot eliminacije u plazmi za atorvastatin kod ljudi iznosi približno 14 sati, ali je poluživot inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

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

Posebne populacije

Starija lica

Kod zdravih starijih lica nivoi atorvastatina i aktivnih metabolita u plazmi viši su nego kod mladih odraslih lica, dok je hipolipemički efekat približno jednak onom kod pacijenata mlađe populacije.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom osmosedmičnom ispitivanju pedijatrijski pacijenti (uzrasta od šest do 17 godina), u fazi 1 po Tanneru (N = 15) i fazi ≥ 2 po Tanneru (N = 24) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom i početnim vrijednostima LDL holesterola ≥ 4 mmol /L liječeni su s 5 mg ili 10 mg tabletama za žvakanje ili 10 mg ili 20 mg filmom obloženim tabletama atorvastatina jedanput na dan. Tjelesna težina je bila jedina značajna varijabla za atorvastatin u farmakokinetičkom modelu populacije. Prividni oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih ispitanika čini se sličan onome kod odraslih kada se svrstava alometrijski prema tjelesnoj težini. Dosljedno smanjenje LDL holesterola i ukupnog holesterola primijećeno je tokom cjelokupnog izlaganja atorvastatinu i O-hidroksiatorvastatinu.

Pol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita kod žena razlikuju se u odnosu na one kod muškaraca (žene: približno 20% viša C_{max} i približno 10% niža AUC). Ove razlike nisu bile klinički značajne, te nisu dovele do klinički značajnih razlika u efektima na lipide između muškaraca i žena.

Zatajivanje bubrega

Bolest bubrega ne utiče na nivo niti na hipolipemički efekat atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita.

Zatajivanje jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih metabolita znatno su povećane (C_{max} oko 16 puta, AUC oko 11 puta) u plazmi pacijenata sa hroničnom bolešću jetre uzrokovanom alkoholom (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 polimorfizam

Jetreni unos svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. Kod pacijentima sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rhabdomiolize (pogledati dio 4.4). Polimorfizam u kodiranju gena OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC), nego kod pacijenata

**Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.**

bez ove varijante genotipa (c.521TT). Genetsko oštećenje jetrenog unosa atorvastatina je takođe moguće kod ovih pacijenata. Moguće posljedice za efikasnost su nepoznate.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin je bio negativan na mutageni i klastogeni potencijal u četiri *in vitro* ispitivanja i jednom *in vivo* ispitivanju. Atorvastatin nije pokazao kancerogeni efekat kod pacova, ali visoke doze kod miševa (rezultirajući šest do 11 puta većom AUC 0-24 sata postignutom kod ljudi sa najvećom preporučenom dozom) pokazale su hepatocelularne adenome kod mužjaka i hepatocelularne karcinome kod ženki miševa.

Ispitivanja na životinjama ukazuju da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu uticati na razvoj embrija ili fetusa. Kod pacova, zečeva i pasa atorvastatin nije pokazao efekat na fertilnost i nije bio teratogen. Ipak, pri dozama toksičnim za majku primijećena je i fetalna toksičnost kod pacova i zečeva. Mladunčad štakora kasnila je u razvoju i postnatalno preživljavanje bilo je smanjeno tokom izlaganja ženki pacova visokim dozama atorvastatina. Kod pacova je dokazan placentarni prelaz. Kod pacova su plazmatske koncentracije atorvastatina bile jednake onima u mlijeku. Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro

Kopovidon
Krosopovidon
Natrijum-laurilsulfat
Kalcijum-karbonat
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Talk,
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,

Film obloga

Opadray White-Y-1-7000.

- hipromeloza
- titan-dioksid (E171)
- makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primenjivo.

6.3 Rok trajanja

Avasta 10 mg film tablete: dvije (2) godine.

Avasta 20 mg film tablete: tri (3) godine.

Avasta 40 mg film tablete: tri (3) godine.

Avasta 80 mg film tablete: tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.

Avasta 10 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 3 blistera po 10 tableta, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Avasta 20 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 3 blistera po 10 tableta, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Avasta 40 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija, koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 2 blistera po 15 tableta, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Avasta 80 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 3 blistera po 10 tableta, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Avasta 10 mg film tableta broj: 04-07.3-2-4366/19 od 17.01.2020

Avasta 20 mg film tableta broj: 04-07.3-2-4367/19 od 17.01.2020

Avasta 40 mg film tableta broj: 04-07.3-2-4368/19 od 17.01.2020

Avasta 80 mg film tableta broj: 04-07.3-2-4369/19 od 17.01.2020

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 19.04.2024.

**Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.**

**Odobreno
ALMBIH
19.4.2024.**