

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LIPOSTAT

10 mg

20 mg

40 mg

filmom obložena tableta

atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LIPOSTAT 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10,85 mg atorvastatin kalcijuma, što odgovara 10 mg atorvastatina.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat.

LIPOSTAT 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 21,70 mg atorvastatin kalcijuma, što odgovara 20 mg atorvastatina.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat.

LIPOSTAT 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 43,40 mg atorvastatin kalcijuma, što odgovara 40 mg atorvastatina.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* filmom obložena tableta.

LIPOSTAT 10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim 10 na drugoj strani.

LIPOSTAT 20 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim 20 na drugoj strani.

LIPOSTAT 40 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim 40 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Atorvastatin je indiciran kao dodatak dijete, za snižavanje povišene koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i djece koja imaju više od deset godina s primarnom hiperholesterolemijom, uključujući porodičnu hiperholesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kada dijete i ostale nefarmakološke mjere nisu dovoljne.

Atorvastatin je indiciran i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola kod odraslih s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, kao dodatak ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza) ili kada te mjere nije moguće provesti.

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 koncentracije holesterola, a dijetu mora nastaviti i tokom liječenja atorvastatinom.

Doza se mora individualno prilagoditi, ovisno o osnovnim vrijednostima 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 kombinirana (miješana) hiperlipidemija

Kod većine pacijenata kontrola se postiže s 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 svaka 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 kombinirati s 40 mg atorvastatina dnevno.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Raspoloživi su samo ograničeni podaci (pogledati dio 5.1).

Doza atorvastatina kod pacijenata s 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 provesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije, koristila se doza od 10 mg dnevno. Da bi se postigla ciljna razina LDL holesterola u skladu s važećim preporukama, mogu biti potrebne i veće doze.

Poremećaj funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (pogledati dio 4.4).

Poremećaj funkcije jetre

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

Istovremena primjena s drugim lijekovima

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

Upotreba atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom.

Stariji pacijenti

Djelotvornost i sigurnost primjene kod pacijenata starijih od 70 godina slične su onima u općoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Hiperholesterolemija:

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

Za pacijente s 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, 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 kod odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja kod djece s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (pogledati dijelove 4.8, 5.1).

Postoje ograničena iskustva kod djece uzrasta između šest i deset godina dobiveni iz otvorenih ispitivanja. Atorvastatin nije indiciran 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

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

4.3. Kontraindikacije

Atorvastatin je kontraindiciran kod:

- preosjetljivih pacijenata na aktivnu supstancu ili na druge sastojke lijeka navedene u dijelu 6.1;
- aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjeno stalno povećanje vrijednosti transaminaza u serumu (povećanje vrijednosti tri puta više od srednje gornje granice);
- tokom trudnoće, tokom dojenja i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste prikladne mjere kontracepcije;
- pacijenata koji se liječe antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C i glekaprevirom/pibrentasvirom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uticaj na jetru

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 moždanog udara intenzivnim smanjenjem razina holesterola (SPARCL)

Dodatna analiza podvrsta moždanih udara kod pacijenata bez koronarne bolesti srca, koji su nedavno doživjeli moždani udar ili prolazni ishemijski atak (TIA), pokazala je da postoji povećana incidencija nastanka hemoragijskog moždanog udara 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 moždani udar ili lakunarni infarkt. Odnos između rizika i koristi liječenja atorvastatinom u dozi od 80 mg kod pacijenata s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom je nejasan, te je potrebno pažljivo proučiti potencijalni rizik od nastanka hemoragijskog moždanog udara, 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 karakterizira značajno povišenje koncentracije 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 okarakterizirana kao: uporna proksimalna slabost mišića s povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu, koja je prisutna i nakon prekida terapije statinima.

Prije početka liječenja

Atorvastatin i ostali statini s oprezom se propisuju pacijentima sa povećanim rizikom od rabdomiolize. U sljedećim situacijama moraju se odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) prije početka liječenja statinom:

- oštećenje bubrega;
- hipotireoidizam;
- 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) se ne treba 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 razine CK (> 10 puta od gornje granice normalne vrijednosti) ili ako je dijagnosticirana rabdomioliza ili se na nju sumnja.

Istovremeno liječenje s drugim lijekovima

Rizik od rabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primjenjuje istovremeno s 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, letermoviri inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti također povećan prilikom istovremene primjene gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira) 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 s atorvastatinom mora se pažljivo procijeniti rizik i korist istovremenog liječenja. Kada pacijenti koriste lijekove koji povećavaju koncentraciju 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).

LIPOSTAT 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 rabdmiolize (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 liječničku 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 LIPOSTAT i fusidinske kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

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

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 općeg 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 s povećanim rizikom za dijabetes, mogu dovesti do stupnja 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 s 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 s nacionalnim smjernicama.

Pomoćne supstance

Lijek LIPOSTAT sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak 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 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 (pogledati dio 5.2). Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja plazmatskih koncentracija atorvastatina i povećanog rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primjeni atorvastatina s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (pogledati dio 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, itraconazol, 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 provedena ispitivanja interakcije učinka amiodarona i verapamila na atorvastatin. Poznato je da amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4, te istovremena primjena s 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 s umjerenim CYP3A4 inhibitorima. Odgovarajuće kliničko praćenje preporučuje se nakon uvođenja u liječenje ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena atorvastatina s 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 citokroma 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 s značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Kako je učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nepoznat, ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, mora se pažljivo pratiti djelotvornost lijeka kod pacijenata.

Inhibitori transportera

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu povećati sistemska izloženost atorvastatinu (pogledati Tablicu 1). Učinak 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 djelotvornosti (pogledati Tablicu 1).

Upotreba atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom.

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Primjena samih fibrata u nekim slučajevima može se povezati s 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 s 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 s atorvastatinom. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istovremenoj primjeni atorvastatina i holestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidinska kiselina

Ispitivanja interakcije atorvastatina i fusidinske kiseline nisu provedena. Kao i s drugim statinima, prijavljeni su slučajevi miotoksičnosti, uključujući rhabdomiolizu, u periodu nakon što je atorvastatin stavljen na tržište, prilikom istovremenog korištenja atorvastatina i fusidinske kiseline. Mehanizam ove interakcije nije poznat. Pacijenti se moraju pažljivo pratiti i ukoliko je potrebno privremeno prekinuti liječenje atorvastatinom.

Prijavljeni su slučajevi o rhabdomiolizi (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je potrebno sistemsko liječenje fusidinskom kiselinom potrebno je prekinuti terapiju atorvastatinom sve dok traje liječenje fusidinskom kiselinom.

Kolhicin

Iako ispitivanja interakcije atorvastatina i kolhicina nisu provedena, prijavljeni su slučajevi miopatije prilikom istovremenog korištenja atorvastatina i kolhicina. Potreban je oprez prilikom propisivanja atorvastatina s kolhicinom.

Učinak 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 normalizirano 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 antikoagulantima. Ukoliko se doza atorvastatina mijenja ili se ukida, mora se ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije bilo povezano s krvarenjima ili promjenama protrombinskog vremena kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

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

Interakcije lijekova

Tablica 1. Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primijenjeni lijek i način doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tokom 7 dana	8,3	Kontraindicirana 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 s 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	
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 s 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 s 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	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratno	1,95	
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg SD jednokratno	3.29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
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 grejpa 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, dva sedmice	10 mg jednom na dan kroz dva sedmice	1,00	Nema posebnih preporuka.
Holestipol 10 g dva puta dnevno, 24 sedmice	40 mg jednom na dan tokom 8 tjedana	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 prijeći 20 mg dnevno tokom istovremene primjene s 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 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 (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

Tablica 2. Učinak 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 učinak ili učinak koji nije bilo moguće utvrditi na klirens fenazona u plazmi.

4.6. Trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Atorvastatin je kontraindiciran tokom trudnoće (pogledati dio 4.3). Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja s 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 fetalnu razinu mevalonata koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hronični proces i uobičajeni prekid upotrebe lijekova koji snižavaju lipide tokom trudnoće trebalo bi imati mali uticaj na dugotrajni rizik povezan s primarnom hiperholesterolemijom.

Zbog toga se atorvastatin ne smije upotrebljavati kod trudnica, žena koje pokušavaju zatrudniti 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 štakora, plazmatske koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita su slične onima u mlijeku (pogledati dio 5.3). Zbog rizika nastanka ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju atorvastatin ne smiju dobiti (pogledati dio 4.3).

Atorvastatin je kontraindiciran tokom dojenja (pogledati dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije imao učinak 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. Nuspojave

U placebom kontroliranom 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 nuspojava u odnosu na 4% pacijenata na placebo.

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

Učestalost nuspojava navedeno je na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz 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.

Manje često: hipoglikemija, povećanje težine, anoreksija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more, nesanica.

Poremećaji živčanog sistema

Često: glavobolja.

Manje često: vrtoglavica, parestezije, hipoestezija, disgeuzija, amnezija.

Rijetko: periferna neuropatija.

Poremećaji oka

Manje često: замуćen vid.

Vrlo rijetko: smetnje u vidu.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Vrlo rijetko: gubitak sluha.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringolaringealna bol, epistaksa.

Gastrointestinalni poremećaji

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

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

Hepatobilijarni poremećaji

Manje često: hepatitis.

Rijetko: holestaza.
Vrlo rijetko: zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip kože, svrbež, alopecija.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

Manje često: bol u vratu, slabost mišića.

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

Veoma rijetko: sindrom nalik lupusu.

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

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Manje često: 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 ovisilo 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

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom zabilježen je profil nuspojava općenito sličan onome bolesnika koji su primali placebo pri čemu su najčešći štetni događaji zabilježeni u obje skupine, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile infekcije. Klinički značajan učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u 3-godišnjem ispitivanju temeljem procjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjene stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne težine i visine. Profil sigurnosti i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan poznatom sigurnosnom profilu atorvastatina u odraslih bolesnika.

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 su imali između šest i devet godina, a 392 pacijenata bilo je dobi od deset do 17 godina.

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

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod nekih statina:

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

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijeka

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

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

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu nuspojave lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka, koji se može 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).

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 osiguralo funkcioniranje 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 ubrzati eliminaciju atorvastatina iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: hipolipemici, inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzimA 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 kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri objedinjuju u VLDL (lipoproteini veoma male gustoće) i oslobađaju se u krvotok da bi dospjeli do perifernih tkiva. Lipoprotein male gustoće (LDL) se formira iz VLDL i katabolizira se primarno preko visokoafinitetnih LDL receptora.

Atorvastatin snižava koncentracije holesterola i lipoproteina u krvi inhibicijom sinteze HMG-CoA reduktaze i sintezu holesterola u jetri i također povećava broj hepatičkih LDL receptora u jetri na površini stanica, 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 s povoljnom promjenom kvaliteta cirkulirajućih čestica LDL-a u krvi. Atorvastatin učinkovito smanjuje nivo LDL holesterola kod pacijenata s porodičnom homozigotnom hiperholesterolemijom koji obično ne reagiraju dobro na liječenje hipolipemicima.

Ispitivanja su pokazala da atorvastatin smanjuje ukupni kolesterol (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 gustoće) i apolipoproteina A₁. Ovi rezultati se odnose na pacijente s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, neporodičnom hiperholesterolemijom i mješovitom hiperlipidemijom, uključujući pacijente s inzulin neovisnim dijabetes melitusom.

Dokazano je da smanjenje koncentracije 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 s mogućnošću nastavka ispitivanja različitog trajanja, s 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) učinak intenzivnog snižavanja koncentracije lipida s atorvastatinom 80 mg i učinak uobičajenog

stupnja snižavanja koncentracije lipida pravastatinom 40 mg na koronarnu aterosklerozu, procjenjivao se pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS), tokom angiografije kod pacijenata s koronarnom bolešću srca. U ovom, randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, IVUS je proveden 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 kriterij), 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 usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina statistički je značajan (p = 0,02). Učinak 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 holesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l + 0,7 (150 mg/dL ± 28), a u grupi na pravastatinu, LDL holesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l + 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin također 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 usporedbi 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.

Učinak intenzivnog snižavanja lipida atorvastatinom na kardiovaskularne ishode i smrtnost nije istraživao 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) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tokom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 tjedana. Liječenje s atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan produžilo je vrijeme do javljanja kombiniranog primarnog ishoda, definiranog kao smrt zbog bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris s 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 s 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.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Učinak atorvastatina na koronarnu bolest sa smrtnim ishodom ili bez njega analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju ASCOT-LLA (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti s hipertenzijom u dobi od 40 do 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine pectoris s ukupnim holesterolom ≤ 6,5 mmol/l (251mg/dl). Dodatno, svi su pacijenti imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna faktora rizika: muški spol, 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 dobivali antihipertenzivne lijekove (amlodipin ili atenolol kao osnovo liječenje), te atorvastatin u dozi od 10 mg na dan (n = 5.168) ili placebo (n = 5.137).

Učinak 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 spolu (81% muškarci, 19% žene), povoljan učinak atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se kod žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podgrupi. Opća 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 učinak 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 dobivala amlodipin (omjer rizika 0,47 [0,32-0,69], $p = 0,00008$), ali ne i u grupi koja je kao osnovno liječenje dobivala atenolol (omjer rizika 0,83 [0,59-1,17], $p = 0,287$).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju CARDS (engl. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), kod pacijenata s 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 ($n = 1,428$) ili su dobivali placebo ($n = 1,410$) tokom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

Učinak 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 učinku liječenja ovisno o spolu, dobi pacijenta ili o početnoj razini 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 razine holesterola (SPARCL - engl. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), procjenjivan je učinak 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) s 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

poređenju s 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 pacijenata koji su dobivali placebo.

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

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su prije početka ispitivanja već doživjeli hemoragijski moždani udar (7/45 u grupi koja je primala atorvastatin u usporedbi s 2/48 u placebo grupi; omjer rizika HR 4,06; 95 % CI, 0,84-19,57), dok je rizik od ishemijskog moždanog udara u obje grupe bio sličan (3/45 u grupi koja je primala atorvastatin u usporedbi s 2/48 u placebo grupi; omjer rizika HR 1,64; 95 % CI, 0,27-9,82).

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su prije početka ispitivanja već doživjeli lakunarni infarkt (20/708 u grupi koja je dobivala atorvastatin u odnosu na 4/701 u placebo grupi; omjer rizika HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61). Međutim, rizik od ishemijskog moždanog udara kod tih pacijenata bio je manji (79/708 u grupi koja je dobivala 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 s prethodnim lakunarnim infarktom, koji uzimaju atorvastatin u dozi od 80 mg na dan.

U podgrupi pacijenata s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom, 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 s 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 dobi 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, dobi od 6 do 17 godina. Grupa A je uključivala 15 djece od 6 do 12 godina, te u fazi 1 po Tanneru. Grupa B je uključivala 24 djece od 10 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 ciljnu razinu LDL holesterola od $< 3,35$ mmol/L do četvrtog sedmice i ukoliko se atorvastatin dobro podnosio.

Prosječne vrijednosti LDL holesterola, ukupnog holesterola, VLDL holesterola i apolipoproteina B smanjile su se kroz dva sedmice kod svih ispitanika. Kod pacijenata kod kojih je udvostručena doza uočeno je dodatno smanjenje kroz najmanje dva 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 sudjelovala jedna grupa "single arm study", bilo je uključeno 271 dijete oba spola s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom 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 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 (u pravilu 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 dobi od 10 i više godina iznosila je 10 mg (jednom dnevno). U 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 dobi 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.

Podaci su bili konzistentni s time da lijek ne utječe 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 porodičnom hiperholesterolemijom koji su dobivali atorvastatin tokom 3-godišnjeg ispitivanja. Prema procjeni ispitivača tokom posjeta, nisu zabilježene nuspojave koja bi se odnosila na visinu, težinu, BMI prema dobi ili spolu.

Tablica 3 Učinak atorvastatina na snižavanje lipida kod dječaka i djevojčica adolescentne dobi s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (mmol/L)						
Vremenska točka	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)***
<p>“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;</p> <p>*Mjesec 30. N za ovaj parametar je bio 207;</p> <p>**=Početna vrijednost N za ovaj parametar je bila 270;</p> <p>***=Mjesec 36./ET N za ovaj parametar je bio 243;</p> <p>#=g/L za Apolipoproteine B.</p>						

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija pedijatrijskih pacijenata dobi od deset do 17 godina

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, praćeno otvorenom fazom, na 187 dječaka i kod djevojčica nakon prve menstruacije, dobi od deset do 17 godina (prosječne dobi 14,1 godina) s porodičnom heterozigotnom hiperholesterolemijom ili teškom hiperholesterolemijom, koji su nasumice raspoređeni u grupe koja uzima atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47) tokom 26 tjedana, a nakon čega su svi uzimali atorvastatin sljedećih 26 tjedana. Doza atorvastatina iznosila je 10 mg jednom na dan tokom prva četiri sedmice, a ako je LDL holesterol bio > 3,36 mmol/l doza je povećana na 20 mg. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B tokom 26-tjedne 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-tjedne faze dvostruko slijepog ispitivanja.

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

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

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

Europska Agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja atorvastatina kod novorođenčadi do onih mlađih od šest godina u liječenju heterozigotne hiperholesterolemije, te kod novorođenčadi do onih mlađih od 18 godina u liječenju homozigotne obiteljske hiperholesterolemije, kombinirane (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 apsorbira poslije oralne administracije; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže u roku od jednog do dva sata. Obim apsorpcije se povećava proporcionalno s dozom atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina nakon oralne primjene filmom obloženih tableta iznosi 95% do 99% u usporedbi s 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 metabolizira 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 eliminiraju prvenstveno u žuči po hepatičkom i/ili ekstahepatičkom metabolizmu. Međutim, ovaj lijek se izgleda 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 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

Starija lica

Kod zdravih starijih osoba koncentracije atorvastatina i aktivnih metabolita u plazmi više su nego kod mladih odraslih osoba, dok je hipolipemički učinak približno jednak onom kod pacijenata mlađe populacije.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom osmosedmičnom ispitivanju pedijatrijski pacijenti (dobi od 6 do 17 godina), u fazi 1 po Tanneru (N =15) i fazi ≥ 2 po Tanneru (N =24) s 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.

Spol

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 učincima na lipide između muškaraca i žena.

Zatajivanje bubrega

Bolest bubrega ne utječe na koncentraciju niti na hipolipemički učinak 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 s hroničnom bolešću jetre uzrokovanom alkoholom (Childs-Pugh B).

SLC1B1 polimorfizam

Jetreni unos svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. Kod pacijentima s SLC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (pogledati dio 4.4). Polimorfizam u kodiranju gena OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC), nego kod pacijenata bez ove varijante genotipa (c.521TT). Genetsko oštećenje

jetrenog unosa atorvastatina je također moguće kod ovih pacijenata. Moguće posljedice na djelotvornost 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 učinak kod štakora, ali visoke doze kod miševa (rezultirajući šest do 11 puta većom AUC 0-24 sata postignutom kod ljudi s 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 utjecati na razvoj embrija ili fetusa. Kod štakora, zečeva i pasa atorvastatin nije pokazao učinak na fertilitet i nije bio teratogen. Ipak, pri dozama toksičnim za majku primijećena je i fetalna toksičnost kod štakora i zečeva. Mladunčad štakora kasnila je u razvoju i postnatalno preživljavanje bilo je smanjeno tokom izlaganja ženki štakora visokim dozama atorvastatina. Kod štakora je dokazan placentarni prijelaz. Kod štakora 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 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra

kopovidon,
krosopovidon,
natrij-lauril sulfat,
kalcij-karbonat,
mikrokristalna celuloza,
laktoza monohidrat,
kroskarmeloza-natrijum,
magnezij-stearat,
talk,
silicij dioksid koloidni bezvodni,

Film-ovojnica

Opadry White -Y-1-7000.

- hipromeloza
- titan dioksid (E171)
- makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

LIPOSTAT 10 mg filmom obložene tablete: dvije (2) godine.

LIPOSTAT 20 mg filmom obložene tablete: tri (3) godine.

LIPOSTAT 40 mg filmom obložene tablete: tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek LIPOSTAT treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

LIPOSTAT 10 mg filmom obložene tablete

Primarno pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija; 10 tableta.

Sekundarno pakovanje: kartonska kutija s 3 blister pakovanja i Uputstvom za pacijenta.

LIPOSTAT 20 mg filmom obložene tablete

Primarno pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija; 10 tableta.

Sekundarno pakovanje: kartonska kutija s 3 blister pakovanja i Uputstvom za pacijenta.

LIPOSTAT 40 mg filmom obložene tablete

Primarno pakovanje: blister PVC/PVDC i aluminijska folija; 15 tableta.

Sekundarno pakovanje: kartonska kutija s 2 blister pakovanja i Uputstvom za pacijenta.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

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

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

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

Lipostat 10 mg broj rješenja: 04-07.3-1-9983/21 od 23.12.2021.

Lipostat 20 mg broj rješenja: 04-07.3-1-9984/21 od 23.12.2021.

Lipostat 40 mg broj rješenja: 04-07.3-1-9985/21 od 23.12.2021.