

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ATEROZ

10 mg

atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatin kalcija.

Svaka film tableta sadrži 33 mg laktoze (u obliku monohidratne laktoze).

Za popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijela, duguljasta, bikonveksna film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

ATEROZ je indikovano u kombinaciji sa odgovarajućom dijetom za snižavanje povišenog ukupnog holesterola, LDL- holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 10 godina sa primarnom hiperholesterolemijom uključujući familijarnu hiperholesterolemiju (heterozigotna varijanta) ili kombinovanu (mješovitu) hiperlipidemiju (odgovara tipu IIa i IIb Fredriksonove klasifikacije) kada dijeta i druge nefarmakološke mjere nisu dovoljne.

ATEROZ je indikovano za snižavanje ukupnog holesterola i LDL holesterola kod odraslih sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kao dodatak ostalim postupcima za snižavanje nivoa lipida (npr. LDL afereza) ili kada te mjere nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Prevenција kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika koji su pod visokim rizikom za prvi kardiovaskularni događaj (vidjeti dio 5.1), kao dodatno liječenje u korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije započinjanja liječenja atorvastatinom, bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje holesterola, koju treba nastaviti i tokom liječenja.

Dozu treba prilagoditi individualno, prema vrijednostima LDL holesterola, cilju liječenja i odgovoru bolesnika na primijenjenu terapiju.

Uobičajena početna doza je 10 mg na dan. Doza se prilagođava u intervalima od najmanje 4 nedjelje. Maksimalna dnevna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (mješovita) hiperlipidemija

Većina bolesnika dobro je kontrolisana uz dozu od 10 mg atorvastatina dnevno. Terapijski učinak vidljiv je unutar 2 nedjelje, a maksimalan učinak postiže se unutar 4 nedjelje. Odgovor se održava tokom dugotrajne primjene.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

Uobičajena početna doza je 10 mg/dan. Doza se prilagođava individualno, po potrebi, svake 4 nedjelje do doze od 40 mg dnevno. Nakon toga, u slučaju nedovoljnog terapijskog učinka, doza se može povećavati do najviše 80 mg dnevno ili se doza od 40 mg atorvastatina dnevno kombinuje sa supstancama koje vežu žučne kiseline.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija
Dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje atorvastatina kod bolesnika sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom je 10 - 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin se treba primijeniti kao dodatak drugim metodama za snižavanje vrijednosti lipida (npr. LDL afereza) kod ovih bolesnika, odnosno ukoliko takve metode nije moguće provesti, atorvastatin se primjenjuje sam.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije koristila se doza od 10 mg/dan. Veće doze se mogu koristiti da bi se postigli odgovarajući nivoi LDL holesterola, u skladu sa važećim preporukama.

Bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici sa oštećenjem jetre

Atorvastatin treba koristiti sa oprezom kod bolesnika sa oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Atorvastatin je kontraindikovano kod bolesnika sa aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Kod pacijenata koji istovremeno uz atorvastatin uzimaju antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, elbasvir/grazoprevir ili letermovir za profilaksu citomegalovirusne infekcije, doza atorvastatina ne smije premašiti 20mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena atorvastatina kod pacijenata koji koriste letermovir istovremeno sa ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Doziranje kod starijih bolesnika

Efikasnost i sigurnost atorvastatina kod osoba starijih od 70 godina, koje uzimaju preporučene dnevne doze, slična je onoj u općoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Hiperholesterolemija

Primjenu atorvastatina u pedijatrijskoj populaciji smiju provoditi samo ljekari sa iskustvom u liječenju pedijatrijske hiperlipidemije, a bolesnike je potrebno redovno ponovno procjenjivati kako bi se pratio napredak.

Za liječenje heterozigotne familijarne hiperholesterolemije kod djece u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza atorvastatina je 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Doza se može povećati do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Doze treba individualizirati prema preporučenom cilju terapije. Podešavanje doze treba biti u razmacima od 4 nedjelje ili više. Titracija doze do 80 mg dnevno temelji se na podacimastudija kod odraslih i ograničenih kliničkih podataka ispitivanja kod djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Postoje ograničeni dostupni podaci dobiveni u otvorenoj studiji o sigurnosti i efikasnosti kod djece dobi između 6 i 10 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Atorvastatin nije indikovano u liječenju bolesnika mlađih od 10 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali ne može se dati preporuka za doziranje.

Način primjene

ATEROZ je namijenjen za oralnu primjenu. Lijek se uzima u jednokratnoj dozi i može se uzeti u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Atorvastatin je kontraindikovan kod pacijenata:

- sa preosjetljivošću na atorvastatin ili bilo koji od sastojaka lijeka naveden u dijelu 6.1
- sa aktivnom bolesti jetre ili trajno povišenim vrijednostima serumskih transaminaza (>3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) nepoznatog uzroka
- tokom trudnoće, dojenja i kod žena u reproduktivnoj fazi, a koje ne korise odgovarajuće kontraceptivne mjere (vidjeti dio 4.6)
- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Učinci na jetru

Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja atorvastatinom i periodično tokom liječenja. Bolesnicima kod kojih se tokom terapije pojave simptomi i znakovi oštećenja jetre treba odmah ponoviti testove jetrene funkcije. Ukoliko dođe do porasta transaminaza treba stanje pratiti dok god se vrijednosti ne vrate na normalu. Ukoliko je porast vrijednosti transaminaza više od tri puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (eng. upper limit of normal - ULN), treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja atorvastatinom (vidjeti dio 4.8).

ATEROZ treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција moždanog udara agresivnim smanjivanjem nivoa holesterola (eng. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

Kod bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili TIA-u (tranzitorni ishemijski atak), a nisu imali koronarnu bolest srca, post-hoc analiza je pokazala povećanu incidenciju hemoragičnog moždanog udara kod onih bolesnika koji su uzimali atorvastatin 80 mg u odnosu na placebo. Povećani rizik je zapažen naročito kod bolesnika sa prijašnjim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom. Kod bolesnika sa prijašnjim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, omjer koristi i rizika prilikom primjene atorvastatina u dozi od 80 mg je neodređen, zbog toga se treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik prije početka liječenja atorvastatinom (vidjeti dio 5.1).

Učinci na mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu u rijetkim slučajevima uticati na skeletalne mišiće i rezultirati pojavom mialgije, miozitisa i miopatije koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasno stanje karakterizirano značajno povišenim nivoom kreatin kinaze (CK) u krvi (>10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

Tokom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim nivoima kreatin kinaze u serumu koji se ne povlače uprkos prekidu liječenja statinom, pozitivnim antitijelom na HMG-CoA reduktazu i poboljšanjem uz imunosupresivne lijekove.

Prije početka liječenja Atorvastatin treba propisivati sa oprezom bolesnicima koji imaju faktore rizika za razvoj rabdomiolize. Vrijednosti CK treba odrediti prije započinjanja liječenja sa atorvastatinom u sljedećim slučajevima:

- oštećenje bubrega
- hipotireoidizam
- nasljedni poremećaji mišićnog sistema u ličnoj i porodičnoj anamnezi
- ranija pojava mišićne toksičnosti nakon primjene statina ili fibrata
- bolest jetre u anamnezi i/ili navika konzumiranja znatnih količina alkohola
- stariji bolesnici (>70 godina), nužnost takvog mjerenja treba razmotriti u skladu sa postojanjem i drugih rizičnih faktora za razvoj rabdomiolize
- situacije u kojima se može dogoditi povećanje nivoa lijeka u plazmi, poput interakcija (vidjeti dio 4.5) ili kod posebnih populacija, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2).

U navedenim slučajevima treba razmotriti rizik primjene atorvastatina u odnosu na moguću korist za

bolesnika, uz preporučeno kliničko praćenje bolesnika.

Ukoliko je prije započinjanja liječenja vrijednost CK značajno povišena (>5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), liječenje atorvastatinom ne treba niti započeti.

Određivanje kreatin kinaze (CK)

CK se ne određuje nakon vježbanja ili u stanjima koja mogu dovesti do porasta vrijednosti te do pogrešne interpretacije nalaza. Ukoliko je vrijednost CK značajno povišena prije započinjanja liječenja, odnosno ako su vrijednosti CK 5 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti, određivanje treba ponoviti nakon 5 do 7 dana radi potvrde nalaza.

Tokom liječenja

- Bolesnike treba uputiti da hitno prijave bolove u mišićima, grčeve ili slabost, pogotovo ako su udruženi sa malaksalošću ili groznicom.
- Ukoliko se takvi simptomi pojave za vrijeme liječenja atorvastatinom treba odrediti vrijednosti CK. Ako su vrijednosti značajno povišene (>5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i ometaju normalno funkcioniranje bolesnika, čak i ako su vrijednosti CK ≤ 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, treba razmotriti prekid liječenja.
- Ukoliko se simptomi povuku i vrijednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili nekog drugog statina u najmanjoj dozi, uz pažljivo praćenje bolesnika.
- Atorvastatin se mora prekinuti primjenjivati ukoliko se javi klinički značajno povećanje nivoa CK (> 10 x ULN) ili ako je rabdomioliza dijagnostikovana ili se posumnja na nju.

Istovremeno liječenje sa drugim lijekovima

Rizik od rabdomiolize tokom liječenja atorvastatinom povećan je pri istovremenoj primjeni drugih lijekova koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su potentni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina: (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i HIV-inhibitori proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije takođe može biti povećan kod istovremene primjene sa gemfibrozilom i drugim derivatima fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HVC) (npr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicin, niacin, ezetimib. U takvim slučajevima, ukoliko je moguće, se treba razmotriti alternativna terapija (bez interakcija).

U slučajevima kada je istovremena terapija sa atorvastatinom neophodna, korist i rizik od istovremenog liječenja treba pažljivo razmotriti. Kada pacijenti dobivaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Osim toga, u slučaju jakih inhibitora CYP3A4, niže početne doze atorvastatina treba uzeti u obzir i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Atorvastatin se ne smije istovremeno primjenjivati sa formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, kao ni unutar 7 dana od prestanka uzimanja fusidatne kiseline. Kod bolesnika kod kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji su istovremeno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da hitno zatraži savjet ljekara ukoliko ima bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti.

Terapija statinom se može ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U izuzetnim okolnostima, u kojima je potrebno produžiti sistemsku primjenu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom atorvastatina i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim ljekarskim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

Klinički značajan učinak na rast i spolno sazrijevanje nije zabilježen u trogodišnjoj studiji na temelju ocjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru, te mjerenju visine i težine (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća

Iznimno su opisani slučajevi intersticijske bolesti pluća kod liječenja statinima, naročito kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Prisutni simptomi uključuju: dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak težine, groznica). Ako se smatra da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinima treba prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi sugerišu da statini kao klasa lijekova povećavaju nivo glukoze u krvi i kod nekih bolesnika, sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu uzrokovati nivo hiperglikemije za koju je primjereno formalno dijabetičko zbrinjavanje. Međutim, ovaj je rizik nadmašen smanjenjem vaskularnog rizika uz statine i zbog toga ne smije biti razlogom za prekid liječenja statinom. Bolesnike sa rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biohemijski, u skladu sa nacionalnim smjernicama.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini indukuju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka ATEROZ potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Važne informacije o pojedinim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje istovremeno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su za OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (eng. *Breast Cancer Resistance Protein, BRCP*), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije. Rizik također može biti povećan pri istovremenoj primjeni atorvastatina sa drugim lijekovima koji imaju potencijal izazvati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

CYP3A4 Inhibitor Potentni CYP3A4 inhibitori su pokazali da mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije u nastavku). Istovremenu primjena sa potentnim CYP3A4 inhibitorima (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitora proteaze HIV-a, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) treba izbjegavati ako je moguće. U slučajevima u kojima se istovremena primjena ovih lijekova sa atorvastatinom ne može izbjeći, treba se uzeti u obzir manja početna i maksimalna doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Povećan rizik od miopatije uočen je pri korištenju eritromicina u kombinaciji sa statinima. Interakcijske studije o procjeni učinaka amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. Za amiodaron i verapamil se zna da inhibiraju aktivnost CYP3A4 i smatra se da istovremena primjena sa atorvastatinom može dovesti do povećane

izloženosti na atorvastatin. Dakle, manja maksimalna doza atorvastatina treba biti uzeta u obzir i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika pri istovremenoj primjeni sa umjerenim CYP3A4 inhibitorima. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje nakon inicijacije ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

CYP3A4 induktori

Istovremena primjena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampin, pripravci sa gospinom travom) može dovesti do smanjenja atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampina, (indukcija citohroma P450 3A i inhibicija OATP1B1 transportera hepatocitnog preuzimanja), preporučuje se istovremena primjena atorvastatina sa rifampinom budući da je primjena atorvastatina nakon primjene rifampina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Učinak rifampina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima je, međutim, nepoznat i ako se istovremena primjena ne može izbjeći, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog efikasnosti.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina koji sudjeluju u raspoređivanju atorvastatina, tj. transportera OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, te dovode do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina, odgovornih za unos u jetru, na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se snižavanje doze i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.4)

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline

Primjena derivata fibratne kiseline, kao monoterapije, povremeno je povezana sa pojavom promjena na mišićima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih pojava može se povećati pri istovremenoj primjeni atorvastatina i derivata fibratne kiseline. Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, treba koristiti najnižu dozu atorvastatina za postizanje terapijskog cilja i bolesnike treba prikladno pratiti (vidjeti dio 4.4).

Ezetimib

Korištenje ezetimiba kao monoterapije je povezano sa pojavom promjena na mišićima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih pojava može se povećati pri istovremenoj primjeni ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Kolestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su niže (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada se kolestipol primjenjuje sa atorvastatinom. Međutim, učinak istovremene primjene kolestipola i atorvastatina na lipide veći je od učinka koji se postiže kada se navedeni lijekovi primjenjuju u monoterapiji.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istovremenoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička, ili oboje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu atorvastatina treba prekinuti za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

Kolhicin

Iako studije interakcija atorvastatina sa kolhicinom nisu provedene, prijavljeni su slučajevi miopatije kod istovremene primjene atorvastatina sa kolhicinom, te je potreban oprez prilikom propisivanja ove kombinacije lijekova.

Djelovanje atorvastatina na istovremeno primijenjene lijekove

Digoksin

Pri istovremenoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže su blago porasle. Zbog toga, bolesnike koji se liječe digoksinom treba pažljivo pratiti.

Oralni kontraceptivi

Istovremenom primjenom atorvastatina i oralnih kontraceptiva povećava se koncentracija noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji kod bolesnika koji hronično primaju terapiju varfarinom, istovremena primjena atorvastatina od 80 mg dnevno sa varfarinom izazvala je mali pad protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi u toku prva 4 dana primjene atorvastatina u liječenju i koji se vratio u normalu u roku od 15 dana od početka liječenja. Iako su prijavljeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajne interakcije sa antikoagulantima, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka primjene atorvastatina kod bolesnika koji su uzimali kumarinske antikoagulanse i dovoljno često tokom rane terapije kako bi se osiguralo da nema značajne promjene protrombinskog vremena. Jednom kada je dokumentovano stabilno protrombinsko vrijeme, dalje se može pratiti u razmacima koje se obično preporučuje za bolesnike koji su na terapiji sa kumarinskim antikoagulantima. Ako je doza atorvastatina promijenjena ili prekinuta, isti postupak treba ponavljati. Terapija atorvastatinom nije povezana sa krvarenjem ili sa promjenama u protrombinskom vremenu u pacijenata koji nisu uzimali antikoagulantnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijek-lijek provedena su samo kod odraslih. Razmjer interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije za odrasle i upozorenja iz dijela 4.4 treba uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Interakcije lijekova

Tablica 1: Uticaj pri istovremenoj primjeni lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremena primjena lijekova i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjene u AUC ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Glekaprevir 400 mg JD/Pibrentasvir 120 mg JD, 7 dana	10 mg JD, 7 dana	8,3	Kontraindikovana je istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3)
Tipranavir 500 mg DPD/Ritonavir 200 mg DPD, 8 dana (dani od 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9.4	U slučajevima kada je istovremena primjena sa atorvastatinom potrebna, ne prelaziti 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovakvih bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8h, 10 dana	20 mg, PD	7.9	
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg JD tokom 28 dana	8.7	

Lopinavir 400 mg DPD/ Ritonavir 100 mg DPD, 14 dana	20 mg JD tokom 4 dana	5.9	U slučajevima u kojima je potrebna istovremena primjena sa atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. U dozama preko 20 mg atorvastatina, preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Klaritromicin 500 mg DPD, 9 dana	80 mg JD tokom 8 dana	4.5	
Sakvinavir 400 mg DPD/ Ritonavir (300 mg DPD od 5. dana do 7., 8. dan povećati na 400 mg DPD) , od 4 do 18. dana, 30 min poslije primjene atorvastatina	40 mg JD tokom 4 dana	3.9	U slučajevima u kojima je potrebna istovremena primjena sa atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja. U dozama preko 40 mg atorvastatina, preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Darunavir 300 mg DPD/ Ritonavir 100 mg DPD, 9 dana	10 mg JD tokom 4 dana	3.4	
Itrakonazol 200 mg JD, 4 dana	40 mg PD	3.3	
Fosamprenavir 700 mg DPD/ Ritonavir 100 mg DPD, 14 dana	10 mg JD tokom 4 dana	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg DPD, 14 dana	10 mg JD tokom 4 dana	2.3	
Elbasvir 50 mg JD/ grazoprevir 200 mg JD, 13 dana	10 mg PD	1.95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir
Letermovir 480mg JD, 10 dana	20 mg, PD	3.29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže letermovir
Nelfinavir 1250 mg DPD, 14 dana	10 mg JD tokom 28 dana	1.74	Nema posebnih preporuka
Sok od grejpa 240 mL JD*	40 mg, PD	1.37	Istodoban unos velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina se ne preporučuje
Diltiazem 240 mg JD, 28 dana	40 mg, PD	1.51	Nakon početne ili nakon prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Eritromicin 500 mg ČPD, 7 dana	10 mg, PD	1.33	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje ovih bolesnika.
Amlodipin 10 mg pojedinačna doza	80 mg, PD	1.18	Nema posebnih preporuka
Cimetidin 300 mg ČPD, 2 nedjelje	10 mg JD tokom 2 nedjelje	1.00	Nema posebnih preporuka
Kolestipol 10 g DPD, 24 nedjelje	40 mg JD tokom 8 nedjelja	0.74**	Nema posebnih preporuka
Suspenzija antacida sa hidroksidima magnezija i aluminija, 30 mL, ČPD, 17 dana	10 mg JD 15 dana	0.66	Nema posebnih preporuka
Efavirenz 600 mg JD, 14 dana	10 mg tokom 3 dana	0.59	Nema posebnih preporuka
Rifampin 600 mg JD, 7 dana (istovremena primjena)	40 mg PD	1.12	Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se primjena atorvastatina i rifampina u isto vrijeme, uz kliničko praćenje.
Rifampin 600 mg JD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg PD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg DPD, 7 dana	40 mg PD	1.35	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje ovih bolesnika.
Fenofibrat 160 mg JD, 7 dana	40 mg PD	1.03	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje ovih bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	400 mg PD	2.3	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg tokom istovremene primjene sa boceprevirom.

& Označava omjer tretmana (koadministracija lijeka sa atorvastatinom u odnosu na monoterapiju atorvastatinom).

Vidjeti dio 4.4 i 4.5 za kliničko značenje.

* sadrži jedan ili više sastojaka koji inhibiraju CYP3A4 i može povećati koncentraciju lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Jednokratno uzimanje čaše od 240 ml soka od grejpfruta je rezultiralo smanjenjem AUC od 20,4% za aktivni ortohidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpfruta (više od 1,2 l dnevno tokom 5 dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC aktivnih (atorvastatin i metaboliti) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1.3 puta.

** Omjer na temelju jednog uzorka uzetog 8-16 h nakon doze.

JD = jednom dnevno; PD = pojedinačna doza, DPD = dva puta dnevno; ČPD = četiri puta dnevno

Tablica 2: Uticaj atorvastatina na farmakokinetiku lijekova pri istovremenoj primjeni

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno korišteni lijek		
	Lijek/ doza (mg)	Promjena u AUC ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg JD tokom 10 dana	Digoksin 0.25 mg JD, 20 dana	1.15	Bolesnici koji uzimaju digoksin trebaju biti praćeni na odgovarajući način.
40 mg JD tokom 22 dana	Oralni kontraceptivi JD, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1.28 1.19	Nema posebnih preporuka.
80 mg JD tokom 15 dana	* Fenazon, 600 mg PD	1.03	Nema posebnih preporuka.
10 mg PD	Tipranavir 500 mg DPD/Ritonavir 200 mg DPD, 7 dana	1.08	Nema posebnih preporuka.
10 mg JD tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg DPD, 14 dana	0.73	Nema posebnih preporuka.
10 mg JD tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg DPD/Ritonavir 100 mg DPD, 14 dana	0.99	Nema posebnih preporuka.

& Označava omjer tretmana (koadministracija lijeka sa atorvastatinom u odnosu na monoterapiju atorvastatinom).

* Istovremena primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazuje mali ili nikakav učinak mjerljiv u klirensu fenazona.

JD = jednom dnevno; PD = pojedinačna doza; DPD = dva puta dnevno

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u generativnoj dobi Žene u generativnoj dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontraceptivne mjere tokom liječenja atorvastatinom (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Atorvastatin je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Sigurnost lijeka u trudnoći nije utvrđena. Nisu provedena kontrolisana klinička ispitivanja atorvastatina kod trudnica. Rijetki izvještaji kongenitalnih anomalija su prijavljeni nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja atorvastatina na životinjama su pokazala toksični efekat na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majki atorvastatinom može smanjiti nivo mevalonata kod fetusa koji je preteča za biosintezu holesterola. Ateroskleroza je hronični proces i obično prekid primjene lijekova za smanjenje lipida tokom trudnoće, trebao bi imati malo uticaja na dugoročni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Iz tih razloga, atorvastatin se ne bi trebao koristiti kod žena koje su trudne, pokušavaju zatrudniti ili sumnjaju da su trudne. Liječenje atorvastatinom treba biti prekinuto tokom trudnoće ili dok se ne utvrdi da li je žena trudna (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u humanom mlijeku. Kod štakora je koncentracija atorvastatina u plazmi i mlijeku gotovo ista (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti od ozbiljnih neželjenih djelovanja, žene koje uzimaju atorvastatin ne bi trebale dojiti svoju djecu (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je kontraindikovano tokom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja atorvastatina na životinjama nisu pokazala uticaj na plodnost kod mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Atorvastatin zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima atorvastatina sa bazom podataka od 16.066 liječenih bolesnika (8755 atorvastatin u odnosu na 7311 placebo) u periodu od 53 nedjelje, liječenje 5,2% bolesnika na atorvastatinu je prekinuto zbog neželjenih djelovanja u poređenju sa 4,0% pacijenata na placebo.

Profil neželjenih djelovanja atorvastatina, koja su prikupljena iz kliničkih studija i nakon stavljanja lijeka u promet, naveden je niže u tekstu.

Neželjena djelovanja razvrstana po procjeni učestalosti možemo klasifikovati kao: česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma rijetka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (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, debljanje, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more, nesanica

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Manje često: vrtoglavica, parestezija, hipoestezija, promjene osjeta okusa, amnezija

Rijetko: periferna neuropatija

Nepoznato: miastenija gravis

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid

Rijetko: poremećaji vida

Nepoznato: okularna miastenija

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Vrlo rijetko: gubitak sluha

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringolaringealna bol, epistaksa

Poremećaji probavnog sistema

Često: zatvor, nadutost, dispepsija, mučnina, proljev.

Manje često: povraćanje, bolovi u gornjem i donjem truhu, eruktacija, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: hepatitis

Rijetko: holestaza

Vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnoga tkiva

Manje često: urtikarija, osip, svrbež, alopecija

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnoga tkiva

Često: mialgija, artralgijska bol, bol u ekstremitetima, grčevi mišića, oticanje zglobova, bolovi u leđima

Manje često: bolovi u vratu, zamor mišića

Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendonopatija, ponekad zakomplicirana rupturom

Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu

Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

Često: poremećaji testova funkcije jetre, povišena kreatin kinaza u krvi

Manje često: urin pozitivan na prisutnost leukocita

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze prijavljen je porast serumskih transaminaza kod bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego 3 puta veći od gornje granice normale) koncentracije serumskih transaminaza uočen je kod 0,8% bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Taj je porast ovisio o dozi i u svih je bolesnika bio reverzibilan.

Porast koncentracije serumske kreatin kinaze (CK) više od 3 puta iznad gornje granice normale uočen je kod 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze u kliničkim ispitivanjima. Vrijednosti više od 10 puta iznad gornje granice normale zabilježene su kod 0,4% bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 10 do 17 godina liječeni sa atorvastatinom su općenito imali profil neželjenih djelovanja sličan onome kod bolesnika liječenih placebom, najčešća neželjena djelovanja u obje skupine, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su infekcije. Klinički značajan učinak na rast i spolno sazrijevanje nije zabilježen u trogodišnjoj studiji temeljenoj na procjeni cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine. Profil sigurnosti i podnošljivosti kod pedijatrijskih bolesnika bio je sličan poznatom profilu sigurnosti atorvastatina kod odraslih bolesnika. Klinički sigurnosni podaci uključuju podatke za 520 pedijatrijskih bolesnika koji su primali atorvastatin, među kojima je sedam bolesnika mlađih od 6 godina, 121 bolesnik u rasponu starosti od 6 do 9 godina, a 392 bolesnika u rasponu starosti od 10 do 17 godina. Na temelju dostupnih podataka, učestalost, vrsta i težina neželjenih djelovanja kod djece su slične odraslima.

Sljedeća neželjena djelovanja su prijavljena kod liječenja nekim statinima:

- seksualna disfunkcija
- depresija

- iznimno, slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4)
- dijabetes melitus: učestalost će zavisi o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih faktora (nivo glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/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 bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifičan tretman nakon predoziranja atorvastatinom. Liječenje je simptomatsko i potpuno, prema zdravstvenom stanju bolesnika. Treba pratiti testove jetrene funkcije i serumske vrijednosti CK. S obzirom na znatno vezanje atorvastatina za bjelančevine plazme, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno povećati klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici), monokomponentni, Inhibitori HMG-CoA reduktaze
ATC oznaka: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvaranje 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu, te prenose u periferna tkiva. Lipoprotein niske gustoće (LDL) se stvara iz VLDL-a i katabolizira se primarno putem receptora sa velikom afinitetom prema LDL-u (LDL receptor).

Atorvastatin snižava nivo holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu holesterola u jetri te povećava broj receptora za LDL na površini stanica jetre, čime se pospješuje vezanje i katabolizam LDL-a.

Atorvastatin smanjuje proizvodnju LDL-a i broj LDL čestica te uzrokuje izrazito i kontinuirano povećanje aktivnosti LDL receptora zajedno s promjenom u kvaliteti cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin je efikasan u smanjenju LDL-holesterola kod bolesnika s homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, populacijom koja obično ne reaguje na liječenje hipolipemicima.

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da atorvastatin snižava nivo ukupnog holesterola (30 - 46 %), LDL holesterola (41 - 61 %), apolipoproteina B (34 - 50 %) i triglicerida (14 - 33%), istovremeno uzrokujući varijabilni porast vrijednosti HDL holesterola i apolipoproteina A1. Ovi rezultati su konzistentni kod bolesnika sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, nefamilijarnim oblicima hiperholesterolemije i mješovitom hiperlipidemijom uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnoj o inzulinu.

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

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

U multicentričnom otvorenom istraživanju u trajanju od 8 nedjelja koje je uključivalo mogućnost faze nastavka ispitivanja neodređenog vremenskog trajanja i 335 bolesnika, 89 bolesnika je imalo homozigotnu familijarnu hiperholesterolemiju. Kod navedenih 89 bolesnika, srednji postotak smanjenja LDL holesterola bio je otprilike 20 %. Atorvastatin je primijenjen u dozama od najviše 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U kliničkoj studiji pod nazivom REVERSAL (eng. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study), ispitan je učinak atorvastatina (80 mg/dan) u poređenju sa pravastatinom (40 mg/dan), kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca, pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUZ) tokom angiografije. U ovoj randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, multicentričnoj kontroliranoj kliničkoj studiji, u koju je uključeno 502 bolesnika, IVUZ je proveden na početku te ponovno nakon 18 mjeseci. U skupini bolesnika koji su uzimali atorvastatin (n = 253) nije došlo do progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterij studije), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p = 0,98) u skupini bolesnika liječenih atorvastatinom u poređenju sa +2,7% (p=0,001) u skupini bolesnika liječenih pravastatinom (n = 249). U poređenju sa pravastatinom, učinci atorvastatina su klinički značajni (p = 0,02). Učinak intenzivnog snižavanja lipida na glavne kardiovaskularne parametre (kao na primjer potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istraživani u ovoj studiji.

U atorvastatinskoj skupini, LDL holesterol smanjen je na srednju vrijednost od 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) sa početne vrijednosti od 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), dok je u pravastatinskoj skupini LDL holesterol smanjen na srednju vrijednost od 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) sa početne vrijednosti od 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). Atorvastatin je takođe smanjio srednju vrijednost ukupnog holesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%; p<0,0001), triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%; p<0,0009) te apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22%; p<0,0001). Atorvastatin je povećao srednju vrijednost HDL holesterola za 2,9% (pravastatin: +5,6%; p=NS). Srednja vrijednost C reaktivnog proteina je smanjena za 36,4% u atorvastatinskoj grupi u usporedbi sa 5,2% smanjenja u pravastatinskoj skupini (p<0,0001).

Rezultati studije postignuti su dozom atorvastatina od 80 mg te se ne mogu projicirati na niže doze.

Sigurnost i učinkovitost u obje skupine bolesnika bila je uporediva.

Efekat intenzivnog smanjivanja lipida na glavne kardiovaskularne ishode nije istražen u ovoj studiji. Shodno tome, klinički značaj ovih podataka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja nije poznata.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL kliničkom ispitivanju, ispitan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg kod 3086 bolesnika (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q wave infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris). Liječenje je započeto tokom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je tokom 16 nedjelja. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg na dan produžilo je vrijeme do pojave primarnog kombinovanog ishoda, definisanog kao smrt od bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% (p=0,048). To je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda za 26 % (p=0,018). Ostali sekundarni ishodi nisu postigli statistički značaj (ukupno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Profil sigurnosti atorvastatina u MIRACL kliničkom ispitivanju u skladu je sa navodima u dijelu 4.8.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Uticaj atorvastatina na smrtonosnu i nesmrtonosnu koronarnu bolest srca analiziran je u randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju uz kontrolu placebom, odnosno anglo-skandinavskom ispitivanju uticaja na srce kod bolesnika koji su primali lijekove za snižavanje lipida (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA). Bolesnici su bili hipertenzivni, u dobi od 40 do 79 godina, bez infarkta miokarda u anamnezi, nisu bili liječeni zbog angine, a nivoi ukupnog holesterola bili su $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Svi bolesnici imali su najmanje 3 prethodno definisana faktora kardiovaskularnog rizika: muškarci, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, istoriju koronarne bolesti srca kod rođaka u prvom koljenu, ukupni holesterol/HDL holesterol > 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija lijevog ventrikula, cerebrovaskularni događaji u anamnezi, specifična abnormalnost EKG-a, proteinurija/albuminurija. Nije procijenjeno da postoji visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja kod svih bolesnika koji su uključeni u ispitivanje.

Bolesnici su primali antihipertenzivnu terapiju (režim baziran na amlodipinu ili atenololu) te atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5,168) ili placebo (n=5,137).

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog kardiovaskularnog rizika bio je kako slijedi:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja vs (atorvastatin placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%)*	p-vrijednost
Smrtonosna KBS i nesmrtonosni IM	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Ukupni kardiovaskularni događaji i postupci revaskularizacije	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

*Na osnovu razlike u stopama neobrađenih događaja tokom srednjeg vremena praćenja od 3,3 godine.

KBS= koronarna bolest srca; IM= infarkt miokarda

Ukupna smrtnost i kardiovaskularna smrtnost nisu bile značajno snižene (185 vs 212 događaja, $p=0,17$, odnosno 74 vs 82 događaja, $p=0,51$). U analizama podskupina po spolu (81% muškarci, 19% žene), korisni učinak atorvastatina zabilježen je kod muškaraca, ali nije mogao biti utvrđen u žena, vjerovatno zbog niske stope događaja u toj podskupini. Cjelokupna i kardiovaskularna smrtnost bile su numerički više kod bolesnika (38 vs 30 i 17 vs 12), ali to nije bilo statistički značajno. Postojala je značajna interakcija sa osnovnom antihipertenzivnom terapijom. Atorvastatin je značajno smanjio primarni cilj (smrtonosna KBS i nesmrtonosni IM) u bolesnika liječenih amlodipinom (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ali ne i kod onih liječenih atenololom (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest također je procijenjen u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj, placebom-kontrolisanoj studiji CARDS (eng. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), u bolesnika sa dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne anamneze kardiovaskularne bolesti i s LDL holesterolom $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) i TG $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL). Svi bolesnici imali su najmanje 1 od sljedećih faktora rizika: hipertenziju, pušili su, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Bolesnici su bili liječeni ili atorvastatinom u dozi od 10 mg dnevno (n=1428) ili su primali placebo (n=1410), a srednje vrijeme njihova praćenja bilo je 3,9 godina.

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog kardiovaskularnog rizika bio je kako slijedi:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%)*	p-vrijednost
Značajni kardiovaskularni događaji (smrtonosni i nesmrtonosni AIM, tihi IM, smrt zbog akutne KBS, nestabilna angina, CABG, PTKA, revaskularizacija, moždani udar)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
IM (smrtonosni i nesmrtonosni AIM, tihi IM)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Moždani udari (smrtonosni i nesmrtonosni)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

*Na osnovu razlike u stopama neobrađenih događaja tokom srednjeg vremena praćenja od 3,9 godina.

AIM=akutni infarkt miokarda; CABG= koronarna arterijska prenosnica; KSB= koronarna bolest srca; IM= infarkt miokarda; PTKA= perkutana transluminalna koronarna angioplastika

Nije bilo dokaza o razlici u učinku liječenja po spolu, dobi ili osnovnim nivoima LDL holesterola. Povoljan trend zabilježen je u stopi smrtnosti (82 smrtna slučaja u skupini koja je primala placebo, u odnosu na 61 smrtni slučaj u skupini koja je primala atorvastatin, p=0,0592).

Rekurentni moždani udar

U SPARCL studiji, učinak atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno ili placeba na moždani udar analiziran je kod 4731 bolesnika koji su imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad u proteklih 6 mjeseci, a bez koronarne bolesti srca u anamnezi. Od njih su 60% bili muškarci u dobi od 21 do 92 godine (prosječna dob 63 godine), sa prosječnim nivoom LDL holesterola od 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Srednja vrijednost LDL holesterola bila je 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tokom liječenja atorvastatinom, odnosno 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tokom uzimanja placeba. Srednje vrijeme praćenja bolesnika bilo je 4,9 godina.

Atorvastatin 80 mg smanjio je rizik od primarnog ishoda smrtonosnog i nesmrtonosnog moždanog udara za 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 ili 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 nakon prilagodbe u odnosu na faktore na početku ispitivanja) u odnosu na placebo. Mortalitet bilo kojeg uzroka bila je 9,1% (216/2365) kod bolesnika koji su uzimali atorvastatin, u odnosu na 8,9% (211/2366) kod onih koji su uzimali placebo.

U post-hoc analizi, atorvastatin 80 mg smanjio je učestalost ishemijskog moždanog udara (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%, p=0,01), te povećao učestalost hemoragijskog moždanog udara (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%, p=0,02) u odnosu na placebo.

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara povećan je kod bolesnika koji su uključeni u ispitivanje sa hemoragijskim moždanim udarom u anamnezi (7/45 u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 2/48 u skupini koja je primala placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), dok je rizik od ishemijskog moždanog udara bio sličan u obje skupine (3/45 u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 2/48 u skupini koja je primala placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara povećan je kod bolesnika koji su uključeni u ispitivanje sa lakunarnim infarktom u anamnezi (20/708 u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 4/701 u skupini koja je primala placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ali je rizik od ishemijskog udara bio smanjen kod tih bolesnika (79/708 u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 102/701 u skupini koja je primala placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Moguće je da je rizik od moždanog udara povećan kod bolesnika s lakunarnim infarktom u anamnezi koji su primali atorvastatin u dozi od 80 mg dnevno.

Opšti mortalitet (usljed svih uzroka) bio je 15,6% (7/45) u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 10,4% (5/48) u podskupini bolesnika s hemoragijskim moždanim udarom u anamnezi. Opšti mortalitet (usljed svih uzroka) bio je 10,9% (77/708) u skupini koja je primala atorvastatin, u odnosu na 9,1% (64/701) u skupini koja je primala placebo u podskupini bolesnika s lakunarnim infarktom u anamnezi.

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 6 i 17 godina

Otvorena studija u trajanju od 8 nedjelja u kojoj se ispitala farmakokinetika, farmakodinamika te sigurnost primjene i podnošljivost atorvastatina provedena je kod djece i adolescenata s genetski potvrđenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i LDL holesterolom ≥ 4 mmol/L na početku ispitivanja. U studiju je bilo uključeno ukupno 39 djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Kohorta A je uključivala 15 djece u dobi od 6 do 12 godina, u stadiju 1 po Tanneru. Kohorta B je uključivala 24 djeteta u dobi od 10 do 17 godina, u stadiju ≥ 2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina za Kohortu A iznosila je 5 mg dnevno u obliku tableta za žvakanje i 10 mg dnevno za Kohortu B u formulaciji tablete. Bilo je dozvoljeno udvostručenje doze atorvastatina ukoliko ispitanik nije postigao ciljni nivo LDL holesterola od $< 3,35$ mmol/l do 4. nedjelje liječenja i ako se atorvastatin dobro podnosi.

Srednje vrijednosti LDL holesterola, ukupnog holesterola, VLDL holesterola i apolipoproteina B smanjene su do 2. nedjelje kod svih ispitanika. Kod bolesnika kod kojih je doza udvostručena, uočena su dodatna smanjenja pri prvoj procjeni nakon 2 nedjelje od povećanja doze. Srednji postotak smanjenja lipidnih parametara bio je sličan u obje kohorte bez obzira na to jesu li bolesnici ostali pri početnoj dozi ili im je početna doza udvostručena. U 8. nedjelji, u prosjeku, postotak promjene u nivou LDL holesterola od početnog nivoa iznosio je približno 40%, a postotak promjene ukupnog holesterola u odnosu na početni nivo 30% kroz cijeli raspon izlaganja.

U drugoj otvorenoj, jednostrukoj studiji sa, 271 muške i ženske djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, dobi 6-15 godina upisani su i liječeni sa atorvastatinom do 3 godine. Za uključivanje u studiju potrebna je potvrđena heterozigotna familijarna hiperholesterolemija i početni nivo LDL holesterola ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg/dl). U istraživanju je sudjelovalo 139 djece koja su Tanner 1 razvojni stadij (uglavnom u rasponu od 6-10 godina starosti). Početna doza atorvastatina (jednom dnevno) je bila 5 mg (tablete za žvakanje) kod djece mlađe od 10 godina. Početna doza za djecu stariju od 10 godina je bila 10 mg (jednom dnevno). Titiranje do više doze bilo je moguće za svu djecu kako bi se postigao cilj $< 3,35$ mmol/L LDL-holesterola. Srednja doza za djecu od 6 do 9 godina je bila 19,6 mg, a srednja doza za djecu od 10 godina i starije je bila 23,9 mg.

Srednja (+/- SD) početna vrijednost nivoa LDL-holesterola je bila 6,12 (1,26) mmol/L što je približno 233 (48) mg/dL. Vidjeti u nastavku tablicu 3 za konačne rezultate.

Podaci su u skladu sa neučinkom lijeka na bilo koji od parametara rasta i razvoja (tj. visina, težina, BMI, Tanner stadij, ukupno sazrijevanje i razvoj) kod dječijih i adolescentnih bolesnika sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom koji su primali terapiju atorvastatina tokom trogodišnje studije. Nije zabilježena istraživačeva procjena uticaja lijeka na visinu, Težinu, BMI prema uzrastu ili spolu po posjeti.

Tabela 3. Učinci atorvastatina na snižavanje lipida kod adolescentnih dječaka i djevojčica sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (mmol/L)						
Vremenska tačka	N	TH (S.D.)	LDL-H (S.D.)	HDL-H (S.D.)	TG (S.D.)	Apo 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)***

TH = totalni holesterol;
 LDL-H = holesterol niske gustoće;
 HDL-H = holesterol visoke gustoće;
 TG = trigliceridi;
 Apo B = apolipoprotein B;
 Mjesec 36/ET = uključuje konačne podatke o posjetama za bolesnike koji su koji su prekinuli učešće prije planirane vremenske tačke od 36 mjeseci, kao i kompletne 36-mjesečne rezultate za bolesnike koji su učestvovali punih 36 mjeseci;
 * = N za Mjesec 30 za ovaj parametar je bio 207;
 ** = početni N za ovaj parametar je bio 270;
 *** = N za Mjesec 36/ET za ovaj parametar je bio 243;
 # = g/L za Apo B.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija kod pedijatrijskih bolesnika u dobi između 10 i 17 godina

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji nakon koje je uslijedila otvorena faza, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (srednja dob 14,1 godina) s heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (FH) ili teškom hiperholesterolemijom je randomizirano na atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tokom 26 nedjelja, a nakon toga su svi dobivali atorvastatin tokom 26 nedjelja. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg kroz prve 4 nedjelje te je povećana na 20 mg ukoliko je LDL holesterol bio >3,36 mmol/l. Atorvastatin je značajno smanjio nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tokom 26 nedjelja dvostruko-slijepe faze. Srednja postignuta vrijednost LDL holesterola iznosila je 3,38 mmol/L (raspon: 1,81-6,26 mmol/L) u skupini koja je dobivala atorvastatin naspram 5,91 mmol/L (raspon: 3,93- 9,96 mmol/L) u placebo skupini tokom 26 nedjelja dvostruko-slijepe faze.

Dodatna pedijatrijska studija atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperholesterolemijom u dobi između 10 i 18 godina pokazala je da atorvastatin (N=25) uzrokuje značajno smanjenje LDL holesterola u 26. nedjelji (p<0.05) u poređenju sa kolestipolom (N=31).

Studija primjene lijeka u humane svrhe kod bolesnika sa teškom hiperholesterolemijom (uključujući i homozigotnu hiperholesterolemiju) je uključila 46 pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali atorvastatin titriran u skladu sa odgovorom na lijek (neki ispitanici su dobivali 80 mg atorvastatina dnevno). Studija je trajala 3 godine: LDL holesterol je smanjen za 36%.

Nije utvrđena dugoročna djelotvornost atorvastatinske terapije u djetinjstvu na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studija sa atorvastatinom koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperholesterolemije i studija koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne familijarne hiperholesterolemije, kombinovane (mješovite) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskih bolesnika).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon oralne primjene; maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) postiže unutar 1 do 2 sata. Opseg apsorpcije raste proporcionalno sa dozom atorvastatina. Nakon peroralne primjene bioraspoloživost atorvastatin film tableta je 95% do 99% u poređenju sa oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je oko 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 30%. Niska sistemska raspoloživost se pripisuje presistemskom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije atorvastatina je oko 381 L. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na proteine u plazmi.

Metabolizam

Atorvastatin se metabolizira putem sistema citohroma P450 3A4 u orto- i parahidroksi derivat i različite beta-oksidacijske metabolite. Osim drugih puteva, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. In vitro je inhibicija HMG-CoA reduktaze putem orto- i parahidroksi metabolita jednaka onoj atorvastatina. Oko 70% cirkulirajuće inhibicijske aktivnosti povezano je sa aktivnim metabolitima.

Izlučivanje

Atorvastatin se eliminiše primarno u žuči nakon metabolizma u jetri i izvan nje. Međutim, nema izrazite enterohepatalne recirkulacije atorvastatina. Prosječno poluvrijeme eliminacije kod ljudi je oko 14 sati. Poluživot inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu je oko 20 do 30 sati zahvaljujući učinku 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 P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su više u zdravih starijih ispitanika nego u mlađih odraslih osoba, dok su učinci na lipide usporedivi sa onima koji se vide u mlađih populacija bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U otvorenoj studiji u trajanju od 8 nedjelja, pedijatrijski bolesnici (6-17 godina) u stadiju 1 (N=15) i stadiju ≥ 2 (N=24) po Tanneru sa dijagnostikovanom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i početnim nivoima LDL holesterola ≥ 4 mmol/L dobivali su 5 ili 10 mg atorvastatina u obliku tableta za žvakanje, ili 10 ili 20 mg atorvastatina u obliku filmom obloženih tableta jednom dnevno. Tjelesna težina bila je jedina značajna kovarijanta u PK modelu populacije koja je dobijala atorvastatin. Pravidni klirens atorvastatina primijenjenog oralno kod pedijatrijskih ispitanika činio se sličan onome kod odraslih bolesnika kada je izražen alometrijski prema tjelesnoj težini. Primijećeno je dosljedno smanjenje LDL holesterola i ukupnog holesterola tokom cjelokupnog izlaganja atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Spol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita kod žena razlikuju se od onih kod muškaraca (žene: C_{max} približno 20 % viša, AUC približno 10 % niža). Navedene razlike nemaju kliničko značenje s obzirom da nema razlike u kliničkom učinku atorvastatina na snižavanje lipida u oba spola.

Oštećenje bubrega

Bolest bubrega ne utiče na farmakokinetiku niti na lipidni učinak atorvastatina i njegovih metabolita.

Oštećenje jetre

Koncentracije atorvastatina su značajno povišene (16 puta povećanje C_{max} i 11 puta povećanje AUC) u bolesnika s hroničnom alkoholnom bolesti jetre (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 polimorfizam

Ulazak svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. Kod bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdmiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezuje se sa 2,4-struko većim izlaganjem atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Kod ovih bolesnika također je moguć genetički poremećaj ulaska atorvastatina u jetru. Nisu poznate moguće posljedice po djelotvornost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u seriji od 4 in vitro testa i 1 in vivo testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6 do 11 puta veće AUC 0-24h vrijednosti koje su postignute kod ljudi pri najvišim preporučenim dozama) dovodile do hepatocelularnih adenoma kod mužjaka i hepatocelularnih karcinoma kod ženki.

Postoje dokazi iz ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu uticati na razvoj embrija ili fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao uticaja na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za majku, primijećena je fetalna toksičnost kod štakora i kunića. Primijećen je odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno postnatalno preživljavanje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. Kod štakora postoje dokazi o placentalnom prolasku lijeka. Kod štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

polisorbat 80,

hidroksipropilceluloza,

kalcij karbonat,

mikrokristalna celuloza,

laktoza monohidrat,

kroskarmeloza natrij,

magnezij stearat,

Opadry YS-1-7040 White (hidroksipropilmetilceluloza 2910 (Hypromellose 6 cp), PEG 8000 (Makrogol), titanium dioksid, talk).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

30 film tableta je pakovano u kutiji, zajedno sa uputstvom za upotrebu

30 film tableta (3 Al/Al blistera sa po 10 film tableta) je pakovano u kutiji, zajedno sa uputstvom za upotrebu

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

Nema posebnih zahtjeva

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.

Kaptanpasa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No: 184

34440 Beyoglu - Istanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Bilim Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.

Gebze Organize Sanayi Bolgesi

1900 sokak, No:1904

41480 Gebze-Kocaeli, Turska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla

Rudarska 71, 75 000 Tuzla

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-6787/23 od 02.08.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA :

02.08.2024.