

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ATOLIP 10 mg film tableta

ATOLIP 20 mg film tableta

INN: atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ATOLIP 10 mg film tableta:

1 film tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma 10,34 mg)

ATOLIP 20 mg film tableta:

1 film tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma 20,68 mg)

(listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Izgled:

ATOLIP 10 mg: bijele, ovalne, bikonveksne film tablete sa podionom crtom na jednoj strani.

ATOLIP 20 mg: bijele, ovalne, bikonveksne film tablete sa podionom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Atorvastatin je indikovano kao dodatak dijeti za smanjenje povećanog ukupnog holesterola (total-C), LDL-holesterola (LDL-C), apolipoproteina B, i triglicerida kod odraslih, adolescenata i djece starije od 10 godina, sa primarnom hiperholesterolemijom, uključujući i familijarnu hiperholesterolemiju (heterozigotni tip) ili kombinovanu (mješovitu) hiperlipidemiju (tip IIa i IIb Fredrickson-ove klasifikacije) kada nema adekvatnog odgovora na primjenu dijetne i drugih nemedikamentoznih metoda.

Atorvastatin je takođe indikovano u terapiji smanjenja ukupnog i LDL holesterola kod odraslih sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i to kao dodatak terapijama za smanjenje lipida (npr. LDL afereza) ili onda kada takvi tretmani nisu raspoloživi.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U prevenciji kardiovaskularnih poremećaja kod odraslih pacijenata koji su po procjeni u visokom riziku od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti odjeljak 5.1), atorvastatin se koristi kao dodatak radi korigovanja drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Pacijent treba da je na standardnoj dijeti za snižavanje holesterola prije i za vrijeme terapije atorvastatinom.

Doziranje je individualno u zavisnosti od vrijednosti LDL holesterola, cilja terapije i odgovora pacijenta.

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Podešavanje doze treba da je u intervalima od 4 nedjelje ili duže. Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno. Dnevna doza lijeka se uzima odjednom i može da se daje u bilo koje vrijeme dana sa hranom ili bez hrane.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana hiperlipidemija

Većina pacijenata je dobro kontrolisana sa dozom od 10 mg jednom dnevno. Terapijski odgovor je evidentan kroz 2 nedjelje a maksimalni odgovor se postiže obično kroz 4 nedjelje. Terapijski odgovor se održava tokom dugotrajne terapije.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

Početna doza je 10 mg jednom dnevno. Doza je individualna i podešava se na svake 4 nedjelje do doze od 40 mg dnevno. Nakon toga doza se može povećavati do maksimalne doze od 80 mg dnevno ili se lijekovi koji vezuju žučne kiseline kombinuju sa 40 mg atorvastatina dnevno.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Postoji mali broj podataka (vidjeti odjeljak 5.1).

Doza atorvastatina kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom iznosi 10 do 80 mg (vidjeti odjeljak 5.1). Atorvastatin treba koristiti kao dodatak terapijama za smanjenje lipida (npr. LDL afereza) ili onda kada takvi tretmani nisu rapoloživi.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U studijama o primarnoj prevenciji doza atorvastatina je bila 10 mg dnevno. Veće doze mogu biti neophodne kako bi se nivo LDL holesterola održavao granicama predviđenim aktuelnim vodičima.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno podešavanje doze (vidjeti odjeljak 4.4).

Oštećenje jetre

Atorvastatin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 4.4 i 5.2). Atorvastatin je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Istovremena primena sa drugim lekovima

Kod pacijenata koji boluju od hepatitisa C i uzimaju antivirusne lekove elbasvir/grazoprevir ili letermovir za profilaksu infekcije citomegalovirusom zajedno sa atorvastatinom, doza atorvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Primena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primenjuju letermovir i ciklosporin (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Primjena kod starijih

Efikasnost i bezbijednost primjene preporučenih doza lijeka kod pacijenata starijih od 70 godina slična je kao u opštoj populaciji.

Primjena u pedijatriji

Hiperholesterolemija:

Primjenu u pedijatriji treba da sprovodi isključivo specijalista koji ima iskustva sa liječenjem hiperlipidemija u pedijatriji, a pacijenti moraju biti redovno kontrolisani radi praćenja napretka. Preporučena početna doza kod djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom starijom od 10 godina je 10 mg atorvastatina dnevno (videti odeljak 5.1). Doza se može povećavati do 80 mg dnevno, u skladu sa odgovorom i podnošljivošću. Doziranje je individualno u skladu sa preporučenim ciljevima terapije. Podešavanje doze treba da se sprovodi u intervalima od 4 nedelje ili duže. Titriranje doze do 80 mg dnevno je podržano podacima iz studija na odraslima i ograničenim podacima iz kliničkih studija kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Podaci o bezbednosti i efikasnosti kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom uzrasta 6 do 10 godina su ograničeni i potiču od otvorenih studija. Atorvastatin nije indikovano za primjenu kod djece mlađe od 10 godina. Trenutno pristupačni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2., ali ne postoje preporuke o doziranju.

Druge farmaceutske formulacije/jačine mogu biti pogodnije za ovu uzrasnu grupu.

4.3. Kontraindikacije

Atolip je kontraindikovano kod:

- pacijenata sa preosjetljivošću na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci u preparatu (vidjeti odjeljak 6.1.).
- pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim perzistentnim porastom transaminaza u serumu, trostruko većim od gornje granice referentnih vrijednosti
- trudnica i dojilja, žena u generativnom periodu, koje ne koriste adekvatnu kontracepciju (vidjeti odjeljak 4.6).
- pacijenata sa hepatitisom C lečenih antivirusnim lekovima glecaprevir/pibrentasvir.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Dejstvo na jetru

Preporučuje se da se funkcionalni testovi jetre obave prije započinjanja terapije, kao i periodično nakon toga. Kod pacijenata kod kojih se javi bilo koji znaci ili simptomi koji ukazuju na oštećenje jetre treba uraditi funkcionalne testove jetre. Pacijenti kod kojih se javi povećanje transaminaza treba da budu praćeni sve do normalizovanja istih.

Ukoliko nivo transaminaza, povišen za više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti perzistira, preporučuje se smanjenje doze ili ukidanje lijeka (vidjeti odjeljak 4.8).

Atorvastatin treba da se primjenjuje s oprezom kod pacijenata koji konzumiraju znatne količine alkohola i /ili u istoriji bolesti navode podatak o oboljenju jetre.

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

Post-hoc analiza pacijenata bez koronarne bolesti srca koji su nedavno imali moždane udare ili TIA (tranzitorni ishemijski atak) pokazala je veću incidencu hemoragijskog moždanog udara u grupi pacijenata koji su uzimali atorvastatin u dozi od 80 mg, u poređenju sa placebo grupom. Rizik je bio posebno izražen kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom. Odnos koristi i rizika od terapije atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom ostaje nejasan. Zbog toga treba pažljivo procijeniti potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara prije početka liječenja atorvastatinom (vidjeti odjeljak 5.1).

Dejstva na skeletne mišiće

Liječenje atorvastatinom kao i sa ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statini) može retko dovesti do pojave mialgije, miozitisa, miopatije, i veoma rijetko rabdomiolize (potencijalno životno-ugrožavajuće oboljenje, sa porastom nivoa enzima kreatin kinaze - CK >10 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti). Mioglobinemija i mioglobinurija mogu dovesti do bubrežne insuficijencije.

Postoje veoma retki izveštaji o imuno posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (*immune mediated necrotizing myopathy* -IMNM) za vreme ili nakon terapije sa nekim statinima. IMNM se klinički karakteriše perzistentnom slabošću proksimalnih mišića i povećanjem kreatin kinaze u serumu, koji perzistiraju uprkos prekida lečenja statinima.

Prije terapije

Neophodan je oprez pri davanju atorvastatina kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Nivo kreatin kinaze (CK) treba mjeriti prije započinjanja terapije statinima u sljedećim stanjima:

- oštećenje bubrega,
- hipotireoidizam,
- lična ili porodična anamneza hereditarnih mišićnih poremećaja,
- podatak u istoriji bolesti o postojanju toksičnog oštećenja mišića pri djelovanju statina ili fibrata,
- podatak u istoriji bolesti o oboljenju jetre i/ili konzumaciji znatne količine alkohola,
- kod starijih od 70 godina neophodnost ovih mjera treba uzeti u obzir zbog prisutva drugih predisponirajućih faktora za rabdomiolizu

- u situacijama kada je moguće povećanje nivoa enzima, kao što su interakcije sa drugim lijekovima (vidjeti odjeljak 4.5), kao i kod posebnih populacija, uključujući genetske subpopulacije (odjeljak 5.2). U ovim situacijama neophodno je razmotriti rizik liječenja u odnosu na korist i preporučuje se monitoring pacijenta.

Ako su nivoi CK inicijalno signifikantno povećani (> 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti) liječenje ne treba započinjati.

Mjerenje CK

CK ne treba mjeriti nakon napornog vježbanja ili u prisustvu nekog mogućeg alternativnog uzroka povećanja CK jer može otežati interpretaciju nalaza. Ako su nivoi CK inicijalno signifikantno povećani (> 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti), treba ponovo izmjeriti CK nakon 5 do 7 dana da bi se potvrdili rezultati.

Za vrijeme terapije

- Pacijenti treba obavjestiti da odmah prijave simptome kao što su bol u mišićima, grčevi, ili slabost, naročito ako su praćeni groznicom ili malaksalošću.

- Ako se za vrijeme terapije statinima pojave takvi simptomi, treba izmjeriti nivo CK. Ako su vrijednosti CK signifikantno povećani (> 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti) treba obustaviti terapiju.

- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodnost, čak i kada su vrijednosti CK ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti, treba razmotriti prekid terapije.

- Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrata na normalnu vrednost treba razmotriti ponovo uvođenje atorvastatina ili uvođenje nekog drugog statina u najmanjoj dozi i uz strogu kontrolu.

- Atorvastatin se mora obustaviti odmah ukoliko dođe do klinički značajnog povećanja vrijednosti CK > 10 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, ili ako je dijagnostikovana ili se samo javi sumnja na rabdmiolizu.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Rizik od rabdmiolize je povećan kada se atorvastatin primjenjuje istovremeno sa određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su potentni inhibitori enzima citohrom oksidaze CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze kao što su ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd). Takođe, rizik od miopatije povećan je pri istovremenoj primeni gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lekova za lečenje hepatitisa C (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina ili ezetimiba. Ako je moguće, treba razmotriti primjenu alternativne terapije koja ne ulazi u interakciju sa atorvastatinom.

U slučajevima kada je neophodna primjena ovih lijekova sa atorvastatinom, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika istovremene terapije. Kada pacijenti uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se primjena niže maksimalne doze atorvastatina. Dodatno, u slučaju primene potentnih CYP3A4 inhibitora, treba razmotriti nižu početnu dozu atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.5).

Atorvastatin se ne sme primenjivati zajedno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili tokom 7 dana od prekida primene fusidinske kiseline. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, lečenje statinima treba prekinuti za vreme trajanja lečenja fusidinskom kiselinom. Postoje izveštaji o rabdmiolizi (uključujući i neke smrtno slučajeve) kod pacijenata koji su uzimali fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji (vidjeti odjeljak 4.5). Pacijent treba odmah da zatraži medicinsku pomoć ukoliko se jave simptomi slabosti u mišićima, bolovi ili osetljivost u mišićima.

Terapija statinima se može ponovo uvesti nakon 7 dana od poslednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim okolnostima, kada je neophodna duža sistemska primena fusidinske kiseline, npr. za lečenje teške infekcije, treba razmotriti istovremenu primenu atorvastatina i fusidinske kiseline od slučaja do slučaja. Potrebno je kliničko praćenje ovih pacijenata.

Primjena kod djece

U trogodišnjoj studiji zasnovanoj na proceni ukupnog sazrevanja i razvoja, proceni na osnovu Tanner stadijuma i merenja visine i težine nije bilo klinički značajnog dejstva na rast i seksualno sazrevanje (videti odeljak 4.8).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijalne plućne bolesti pri primjeni nekih statina, posebno pri dugotrajnoj terapiji (vidjeti odeljak 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, neproduktivan kašalj i pogoršanje opšteg zdravlja (zamor, gubitak težine i groznica). Ako se sumnja da pacijent ima intersticijalnu plućnu bolest treba prekinuti terapiju statinima.

Diabetes mellitus

Pokazano je da statini dovode do porasta nivoa glukoze u krvi, a kod nekih pacijenata, koji su u visokom riziku za nastanak dijabetesa, mogu dovesti do hiperglikemije koja zahteva adekvatnu terapiju dijabetesa. Međutim, korist od smanjenja kardiovaskularnog rizika primenom statinina prevazilazi ovaj rizik, koji ne treba da bude razlog za prekid lečenja statinom. Pacijente sa povećanim rizikom (glukoza našte 5.6 do 6.9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², hipertrigliceridemija, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smernicama.

Pomoćni sastojci lijeka

Atolip sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, Lapp laktoznom deficitom ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne treba da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dejstvo drugih lijekova na atorvastatin pri istovremenoj primjeni

Atorvastatin se metaboliše pomoću citohrom P450 3A4 (CYP3A4) a takođe je supstrat za transportne proteine, kao što je hepaticki transporter 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su substrati za OATP1B1. Atorvastatin takođe predstavlja supstrat za *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) i *breast cancer resistance protein* (BCRP), koji mogu ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina (videti odeljak 5.2). U slučajevima istovremene primjene lijekova koji su inhibitori citohrom P450 3A4 ili transportnih proteina sa atorvastatinom, može doći do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Ovaj rizik je povećan i kad pacijenti istovremeno primaju lekove koji mogu izazvati miopatiju, poput derivata fibrinske kiseline i/ili ezetimiba (vidjeti odeljke 4.3 i 4.4).

Inhibitori citohrom enzima P450 3A4

Pokazano je da potentni inhibitori CYP3A4 dovode do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina (videti Tabelu 1 i specifične informacije ispod). Ukoliko je moguće, treba izbegavati istovremenu primenu sa potentnim inhibitorima CYP450 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, neki antivirusni lekovi za hepatitis C (npr., elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze kao što su ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, itd.). Ukoliko se istovremena primena ovih lekova sa atorvastatinom ne može izbeći, preporučuju se niža početna i maksimalna doza atorvastatina, kao i kliničko praćenje pacijenta (vidjeti Tabelu 1).

Umjereni inhibitori citohrom enzima P450 3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil, flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tabelu 1). Povećan rizik od miopatije je primećen pri upotrebi eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcija između verapamila ili amiodarona sa atorvastatinom nisu sprovedene. Oba lijeka, verapamil i amiodaron inhibiraju aktivnost CYP3A4, pa istovremena primjena sa atorvastatinom može rezultirati povećanoj izloženosti atorvastatinu. Zato treba razmotriti primjenu niže maksimalne doze atorvastatina, a takođe je se preporučuje klinički monitoring

pacijenta koji istovremeno primaju i umereni CYP3A4 inhibitor. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje nakon uvođenja ili podešavanja doze inhibitora.

Induktori citohrom enzima P450 3A4

Istovremena upotreba induktora citohrom enzima P450 3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, kantarion) može dovesti do pada koncentracija atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma djelovanja rifampicina (indukcija citohroma P4503A4 i inhibicija transportera za preuzimanje u hepatocite OATP1B1), preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i rifampicina, dok u slučaju odložene primjene atorvastatina, nakon primjene rifampicina, dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Nije poznat tačan uticaj rifampicina na nivo atorvastatina u hepatocitima. Ukoliko se ova dva lijeka primjene istovremeno, neophodan je pažljiv klinički monitoring pacijenata.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu da povećaju sistemsku izloženost atorvastatinu (vidjeti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije transportera za preuzimanje u jetru na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima. Ukoliko istovremena primjena ne može da se izbjegne, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti (vidjeti Tabelu 1). Primena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primenjuju letermovir i ciklosporin (videti odeljak 4.5).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata u monoterapiji ponekad je udružena sa mišićnim neželjenim efektima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih neželjenih efekata može biti povećan kod istovremene primjene derivata fibrinske kiseline i atorvastatina. Ukoliko nije moguće izbjeći ovu kombinaciju, treba primijeniti najnižu efektivnu dozu atorvastatina, i pacijente treba klinički pratiti.

Ezetimib

Upotreba ezetimiba u monoterapiji je povezana sa mišićnim neželjenim efektima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih neželjenih efekata može biti povećan pri istovremenoj primjeni ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata.

Holestipol

Prilikom istovremene primjene holestipola, dolazi do pada koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (odnos koncentracije atorvastatina: 0.74). Ipak, efekti snižavanja nivoa holesterola su veći kada se ova dva lijeka primjene u kombinaciji, u poređenju sa monoterapijom.

Fusidinska kiselina

Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može biti povećan pri istovremenoj sistemskoj primeni fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam interakcije (da li je farmakodinamski ili farmakokinetički, ili oboje) je nepoznat. Postoje izveštaji o rabdomiolizi (uključujući nekad i smrtni ishod) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju. Ukoliko je lečenje sa sistemski primenjenom fusidinskom kiselinom neophodno, treba obustaviti lečenje atorvastatinom dok traje lečenje fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Kolhicin

Mada studije interakcije sa atorvastatinom i kolhicinom nisu sprovedene, prijavljeni su slučajevi miopatije pri upotrebi ove kombinacije. Neophodan je oprez pri propisivanju atorvastatina sa kolhicinom.

Dejstvo atorvastatina na druge lijekove pri istovremenoj primjeni

Digoksin

Prilikom istovremene primjene višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, dolazi do blagog porasta ravnotežne koncentracije digoksina u plazmi. Neophodno je adekvatno praćenje pacijenata koji uzimaju digoksin.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primjena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima dovodi do povećanja koncentracije noretindrona i etinil estradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji na pacijentima koji su bili na hroničnoj terapiji varfarinom, istovremena primjena atorvastatina 80 mg dnevno dovela je do blagog skraćanja protrombinskog vremena (oko 1.7 sekundi) u prvih 4 dana terapije, ali se vraćala na normalne vrijednosti u toku 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su klinički značajne interakcije atorvastatina sa varfarinom prijavljene vrlo retko, pacijenti koji primaju varfarin treba da budu pod strogom kontrolom kada im se u terapiju uvodi atorvastatin (neophodno određivati protrombinsko vrijeme prije početka terapije, kao i redovno u toku terapije) da bi se osiguralo da ne postoji značajna promena protrombinskog vremena. Jednom kada je dokumentovano stabilno protrombinsko vreme, treba ga pratiti u intervalima preporučenim za pacijente koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima. Ukoliko se doza atorvastatina menja ili obustavlja, istu proceduru treba ponoviti. Kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse, a na terapiji su atorvastatinom, nisu primijećene promjene u protrombinskom vremenu, ili problemi sa krvavljenjem.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije lek-lek su sprovedene samo kod odraslih. Nije poznat stepen interakcija kod djece. Gore pomenute interakcije za odrasle, kao i upozorenja (odjeljak 4.4) treba uzeti u obzir i prilikom primjene lijeka kod djece.

Interakcije lekova

Tabela 1: Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku atorvastatina pri istovremenoj primjeni

Istovremeno primenjen lijek i dozni režim	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Klinička preporuka [#]
Glekaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	10 mg OD 7 dana	8.3	Istovremena primena sa lekovima koji sadrže glecaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg 1. dana, 10 mg 20. dana	9.4	U slučajevima kada je neophodna istovremena primena atorvastatina, ne prelaziti dozu veću od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dana	20 mg, SD	7.9	
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg OD 28 dana	8.7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD 4 dana	5.9	U slučajevima kada je neophodna istovremena primena atorvastatina, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina prelaze 20 mg. preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD 8 dana	4.5	
Sakvinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID od 5. do 7. dana, povećanje do 400 mg BID 8.dana) , dani 4-18, 30 minuta nakon doze atorvastatina	40 mg OD 4 dana	3.9	U slučajevima kada je neophodna istovremena primena atorvastatina, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina prelaze 40 mg. preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD 4 dana	3.4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	3.3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD 4 dana	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD 4 dana	2.3	

Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	1.95	Doza atorvastatina ne bi trebalo da prelazi 20 mg dnevno za vreme istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 days	20 mg SD	3.29	Doza atorvastatina ne bi trebalo da prelazi 20 mg dnevno za vreme istovremene primene sa lekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD 28 dana	1.74	Nema posebnih peporuka.
Sok od grejpfruta, 240 ml OD *	40 mg, SD	1.37	Ne preporučuje se istovremen unos velike količine soka od grejpfruta i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg, SD	1.51	Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata nakon početka ili podešavanja doza diltiazema.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg SD	1.33	Preporučuju se niže maksimalne doze i kliničko praćenje ovih pacijenata
Amlodipin 10 mg, SD	80 mg, SD	1.18	Nema posebnih peporuka.
Cimetidin 300 mg QID, 2 nedelje	10 mg OD 2 nedelje	1.00	Nema posebnih peporuka.
Holestipol 10 g BID, 24 nedelje	40 mg OD 8 nedelja	0.74**	Nema posebnih peporuka.
Antacidna suspenzija magnezijuma i aluminijum hidroksida 30 ml QID, 17 dana	10 mg OD 15 dana	0.66	Nema posebnih peporuka.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg 3 dana	0.59	Nema posebnih peporuka.
Rifampin 600 mg OD, 7 dana (istovremena primena)	40 mg SD	1.12	Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, istovremena primena atorvastatina i rifampina se preporučuje uz klinički monitoring
Rifampin 600 mg OD, 5 dana (odvojena primena)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	1.35	Preporučuje se niža početna doza i klinički monitoring ovih pacijenata.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	1.03	Preporučuje se niža početna doza i klinički monitoring ovih pacijenata.

Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	2.3	Preporučuje se niža početna doza i klinički monitoring ovih pacijenata. Doza atorvastatina ne bi trebalo da pređe dozu od 20 mg dnevno za vreme istovremene primene boceprevira.
-------------------------------	----------	-----	--

& Predstavlja odnos tretmana (istovremena primena leka sa atorvastatinom nasuprot monoterapija atorvastatinom).

Vidjeti odjeljke 4.4. i 4.5 za klinički značaj.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i samim tim mogu da povećaju koncentraciju lijekova koji se metabolišu preko CYP3A4. Konzumiranje jedne čaše soka od grejpfruta od 240 ml takođe smanjuje PIK aktivnog ortohidroksimetabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (više od 1,2 l/dan, u toku 5 dana), 2,5 puta povećavaju PIK atorvastatina i PIK aktivnog (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1.3 puta.

** Odnos baziran na jednom uzorku uzetom 8-16 sati posle doze.

OD = jednom dnevno; SD = pojedinačna doza; BID = 2 puta dnevno; TID = 3 puta dnevno; QID = 4 puta dnevno.

Tabela 2: Dejstvo atorvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova pri istovremenoj primjeni

Atorvastatin, dozni režim	Istovremeno primijenjen drugi lijek		
	Medicinski proizvod/Doza(mg)	Odnos PIK ^{&}	Klinička preporuka
80 mg OD 10 dana	Digoksin 0.25 mg OD, 20 dana	1.15	Pacijente koji uzimaju digoksin treba klinički pratiti
40 mg OD 22 dana	Oralni kontraceptivi OD 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35µg	1.28 1.19	Nema posebnih preporuka.
80 mg 15 dana	*Fenazon 600 mg SD	1.03	Nema posebnih preporuka.
10 mg , SD	Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 7 dana	1.08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, OD 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	0.73	
10 mg, OD 4 dana	Fosamprenavir 700 mg BID/Ritanovir 100 mg BID, 14 dana	0.99	

& Predstavlja odnos tretmana (istovremena primena leka sa atorvastatinom nasuprot monoterapija atorvastatinom).

*Istovremena primjena većeg broja doza atorvastatina i fenazona nema, ili ima mali efekat na klirens fenazona.

4.6. Trudnoća, dojenje i fertilitet

Žene u generativnom periodu

Žene u generativnom periodu treba da koriste odgovarajuću kontracepciju u toku liječenja atorvastatinom (vidjeti odjeljak 4.3).

Trudnoća

Atolip je kontraindikovan u toku trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3). Bezbijednost primjene atorvastatina kod trudnica nije utvrđena. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije primjene atorvastatina kod trudnica. Postoje rijetki izvještaji o kongenitalnim malformacijama kod intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Lečenje majke atorvastatinom može smanjiti fetalni nivo mevalonata - prekursora biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces i obično prekid primjene hipolipemika u toku trudnoće ima mali uticaj na dugotrajni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Iz gore navedenih razloga, Atolip ne smije da se koristi kod žena koje su trudne, planiraju trudnoću ili misle da su trudne. Liječenje preparatom Atolip treba prekinuti u toku trajanja trudnoće ili sve dok se ne potvrdi da žena nije trudna (vidjeti odjeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko dojilje. Kod pacova, koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su slične kao u mlijeku (vidjeti odjeljak 5.3). Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih dejstava, žene koje uzimaju atorvastatin ne treba da doje (vidjeti odjeljak 4.3). Atorvastatin je kontraindikovan u toku dojenja (vidjeti odjeljak 4.3).

Fertilitet

U studijama na životinjama atorvastatin nije uticao na fertilitet mužjaka i ženki (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Atorvastatin ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Nuspojave

U placebo-kontrolisanoj studiji od 16.066 pacijenata (8.755 atorvastatin grupa nasuprot 7.311 placebo grupe), lečenih prosečno 53 nedjelje, 5.2% pacijenata na atorvastatinu je prekinulo terapiju zbog neželjenih reakcija, u odnosu na 4.0% pacijenata iz placebo grupe.

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i obimnog postmarketinškog praćenja, sledeća tabela prikazuje profil neželjenih reakcija na Atolip.

Procenjena učestalost neželjenih dejstava je kategorisana prema sledećim kategorijama: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) i veoma rijetko ($< 1/10,000$), nepoznato (nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: trombocitopenija.

Poremećaji imunskog sistema

Često: alergijske reakcije.

Veoma rijetko: anafilaksa.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: hiperglikemija.

Povremeno: anoreksija, hipoglikemija, porast težine.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: nesanica, košmarni snovi.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja.

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

Retko: periferna neuropatija.

Poremećaji oka

Povremeno: zamućenje vida.

Rijetko: poremećaj vida.

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: tinitus.

Veoma rijetko: gubitak sluha.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringolaringealni bol, epistaksa.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: dispepsija, mučnina, gasovi, zatvor, dijareja.

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

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: hepatitis.

Rijetko: holestaza.

Veoma rijetko: hepatička insuficijencija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: alopecija, pruritus, osip, urtikarija.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: artralgija, bol u ekstremitetu, bol u leđima, grčevi u mišićima, mialgija, oticanje zglobova.

Povremeno: bol u vratu, zamor u mišićima.

Rijetko: miopatija, miozitis, rbdomioliza, ruptura mišića, tendonopatija, ponekad komplikovana rupturom.

Veoma rijetko: sindrom sličan lupusu.

Nepoznato: imuno posredovana nekrotizirajuća miopatija (videti odeljak 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma rijetko: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Povremeno: slabost, astenija, bol u grudima, periferni edemi, umor, pireksija.

Ispitivanja

Često: abnormalne vrednosti testova jetre, povećane vrijednosti kreatin kinaze.

Povremeno: pozitivan nalaz leukocita u urinu.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA, prijavljen je porast transaminaza u serumu kod pacijenata koji su uzimali atorvastatin. Ove promjene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtjevale prekid liječenja. Klinički značajno (> 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti) povećanje transaminaza u serumu je primećeno kod približno 0.8% pacijenata na terapiji atorvastatinom. Ova povećanja su dozno zavisna, ali reverzibilna kod svih pacijenata.

Povećanje vrijednosti kreatin kinaze u serumu > 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti je primećeno kod oko 2.5% pacijenata na terapiji atorvastatinom, slično kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze. Nivo > 10 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti nađeno je kod oko 0.4% pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 10 do 17 godina lečeni atorvastatinom su imali profil neželjenih dejstava sličan onom kod pacijenata lečenih placebo. Najčešća neželjena dejstva viđena u obe grupe, nezavisno od procene kauzalnosti, su bile infekcije. U trogodišnjoj studiji zasnovanoj na proceni ukupnog sazrevanja i razvoja, proceni na osnovu Tanner stadijuma i merenja visine i težine nije bilo klinički značajnog dejstva na rast i seksualno sazrevanje. Bezbednosni profil i podnošljivost kod pedijatrijskih pacijenata su bili slični bezbednosnom profilu atorvastatina kod odraslih pacijenata.

Baza podataka o kliničkoj bezbednosti je uključivala bezbednosne podatke za 520 pedijatrijskih pacijenata koji su primali atorvastatin, među kojima je 7 pacijenata bilo mlađe od 6 godina, 121 pacijent je bio uzrasta od 6 do 9 godina, i 392 pacijenta uzrasta od 10 do 17 godina. Na osnovu raspoloživih podataka, za učestalost, tip i težinu neželjenih reakcija kod djece, treba očekivati da su slična kao kod odraslih.

Sljedeća neželjena dejstva prijavljena su kod primjene nekih statina:

- Seksualna disfunkcija.
- Depresija.
- Izolovani slučajevi intersticijalne plućne bolesti, posebno kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.4).
- Diabetes mellitus: Učestalost zavisi od prisustva ili odsustva faktora rizika (glukoza našte ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², uvećani trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja atorvastatinom. Ako dođe do predoziranja pacijent treba da se liječi simptomatski i ako je neophodno treba početi sa suportivnim mjerama. Neophodno je sprovesti funkcionalne testove jetre i kontrolisati nivoe CK u serumu. S obzirom da se atorvastatin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da hemodijaliza značajno poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici)
Lijekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida.
Inhibitori HMG CoA reduktaze

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG CoA reduktaze, enzima koji katalizuje pretvaranje 3-hidroksi-3metil-glutaril-koenzima A (HMG CoA) u mevalonat, koji je prekursor sterola, uključujući holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine veoma male gustine (VLDL) i oslobađaju u plazmu kojom se prenose do perifernih tkiva. Iz VLDL nastaju lipoproteini male gustine (LDL), koji se katabolizuju prvenstveno preko LDL receptora visokog afiniteta.

Atorvastatin smanjuje koncentraciju holesterola i lipoproteina u plazmi inhibicijom HMG CoA reduktaze, i samim tim smanjuje biosintezu holesterola u jetri i povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelije, što dovodi do povećanog preuzimanja i katabolizma LDL.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin izaziva snažan i trajan porast aktivnosti LDL receptora uz povoljnu promjenu kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin je efkasan u smanjenju LDL holesterola kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, populacijom koja obično ne odgovara na liječenje hipolipemicima.

U dozno zavisnom ispitivanju je pokazano da atorvastatin smanjuje ukupni holesterol (30 - 46%), LDL holesterol (41 - 61%), apolipoprotein B (34 - 50%) i trigliceride (14 - 33%), i dovodi do varijabilnog porasta HDL holesterola i apolipoproteina A1. Ovi rezultati se odnose na pacijente sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, nefamilijarnom hiperholesterolemijom i kombinovanom hiperlipidemijom, uključujući pacijente sa insulin nezavisnim dijabetes melitusom.

Dokazano je da smanjenje ukupnog holesterola, LDL holesterola i apolipoproteina B smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

U multicentričnu, otvorenu studiju u trajanju od 8 nedelja bilo je uključeno 335 pacijenata, od kojih je 89 imalo homozigotnu familijarnu hiperholesterolemiju. Prosječno smanjenje LDL holesterola kod ovih 89 pacijenata iznosilo je u prosjeku 20%. Atorvastatin je korišćen u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) studiji je procenjivan efekat atorvastatina 80 mg/dan (intenzivno smanjenje lipida) i pravastatina 40 mg/dan (standardno smanjenje lipida) na koronarnu aterosklerozu kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca, putem intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) tokom angiografije. U ovom randomiziranom dvostruko slijepom, multicentričnom, kontrolisanom ispitivanju, IVUS je bio urađen na početku i 18 mjeseci nakon liječenja 502 pacijenta. U grupi ispitanika liječenih atorvastatinom (n = 253) nije došlo do progresije ateroskleroze.

U grupi koja je primala atorvastatin, srednja razlika u promjeni volumena ateroma (primarni cilj ispitivanja), izražena u procentima u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p = 0,98), a u grupi koja je primala pravastatin (n = 249) +2,7% (p = 0,001). U poređenju sa pravastatinom, efekat atorvastatina je bio statistički značajan (p = 0,02). U ovoj studiji nije ispitivan efekat intenzivnog smanjenja

lipida na kardiovaskularne krajnje ciljeve (npr. na potrebu za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda i koronarnu smrt).

U grupi koja je primala atorvastatin, LDL holesterol je bio smanjen na $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), sa početne vrednosti od $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl), a u grupi koja je primala pravastatin LDL holesterol je bio smanjen na $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) sa početne vrijednosti od $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) ($p < 0,0001$). Osim toga, atorvastatin je značajno smanjio srednju vrijednost ukupnog holesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p < 0,0001$), srednju vrijednost triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, $p < 0,0009$) i srednju vrijednost apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorvastatin je povećao srednju vrijednost HDL holesterola za 2,9% (pravastatin +5,6%, $p =$ nije značajno). U grupi pacijenata koji su primali atorvastatin, srednja vrednost CRP je bila smanjena za 36,4% u poređenju sa smanjenjem od 5,2% u grupi koja je primala pravastatin ($p < 0,0001$).

Rezultati studije se odnose na dozu od 80 mg i ne mogu da se ekstrapoliraju na manje doze.

Profili bezbjednosti i podnošljivosti bili su slični u obe ispitivane grupe.

Efekat intenzivnog smanjenja lipida na kardiovaskularne krajnje ciljeve nije bio ispitivan u ovoj studiji. Zbog toga nije jasan klinički značaj ovih rezultata u pogledu primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL studiju je bilo uključeno ukupno 3086 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (non Q infarkt i nestabilna angina) od kojih je 1538 primalo atorvastatin u dozi od 80 mg/dan i 1548 placebo. Liječenje je započeto u akutnoj fazi nakon primanja u bolnicu i trajalo je 16 nedjelja. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan odložilo je nastanak prethodno definisanih krajnjih ciljeva studije (smrt zbog bilo kog uzroka, nefatalni infarkt miokarda, srčani zastoj i angina pectoris sa potvrđenom ishemijom miokarda i potrebom za hospitalizacijom), sa smanjenjem rizika za 16% ($p = 0,048$). Na ovo smanjenje je najviše uticalo smanjenje ponovne hospitalizacije zbog angine pectoris sa dokazanom miokardnom ishemijom za 26% ($p = 0,018$). Drugi sekundarni ciljevi studije nisu dostigli statističku značajnost (ukupno: placebo: 22,2%; atorvastatin: 22,4%).

Profil bezbjednosti atorvastatina u MIRACL studiji bio je sličan opisanom u odeljku 4.8.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

U randomiziranoj, duplo slijepoj, placebo kontrolisanoj ASCOT-LLA studiji (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) ispitivan je efekat atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca kod hipertenzivnih pacijenata uzrasta od 40 do 79 godina, koji ranije nisu imali infarkt miokarda, niti su liječili anginu pectoris, sa ukupnim holesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Svi pacijenti su imali najmanje 3 od predefinisanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (muški pol, starost ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, istorija koronarne bolesti srca kod rođaka prve linije, odnos ukupnog holesterola i HDL ≥ 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija lijeve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične promjene na EKG i proteinurija/albuminurija). Nisu svi uključeni pacijenti imali visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja.

Pacijenti su bili liječeni antihipertenzivnom terapijom (baziranom na amlodipinu ili atenololu) i atorvastatinom u dozi od 10 mg/dan ($n = 5.168$), odnosno placebom ($n = 5.137$).

Atorvastatin je doveo do sljedećeg smanjenja apsolutnog i relativnog rizika:

Događaj	Redukcija relativnog rizika (%)	Broj događaja (Atorvastatin vs. Placebo)	Redukcija apsolutnog rizika ¹ (%)	p- vrednosti
Fatalna CHD plus nefatalni MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Ukupni kardiovaskularni događaji	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008

procedure revaskularizacije				
Ukupni koronarni događaji	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

MI = infarkt miokarda CHD = koronarna srčana bolest

¹ Bazirano na razlici u učestalosti primarnih događaja koji su se desili tokom prosječnog vremena praćenja od 3.3 godina

Ukupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 vs. 212 događaja, $p = 0,17$ i 74 vs. 82 događaja, $p = 0,51$). U podgrupi analiziranoj po polu (81% muškaraca, 19% žena), pozitivan efekat atorvastatina je uočen kod muškaraca, ali nije bilo moguće ustanoviti kod žena, vjerovatno usljed niže stope događaja u grupi žena. Ukupan i kardiovaskularni mortalitet je bio numerički veći kod žena (38 vs. 30 i 17 vs. 12) ali to nije bilo statistički značajno. Bilo je značajne terapijske interakcije sa osnovnom antihipertenzivnom terapijom. Primarni ishod (fatalna CHD plus nefatalni MI) je bio značajno smanjen atorvastatinom kod pacijenata liječenih amlodipinom (HR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$), ali ne kod onih liječenih atenololom (HR 0,83 (0,59- 1,17), $p = 0,287$).

Efekat atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest je takođe bio procijenjivan u randomiziranoj, duplo-slepoj, multicentričnoj, placebo-kontrolisanoj studiji, Kolaborativna atorvastatin dijabetes studija (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study/CARDS) kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, 40-75 godina, bez prethodne istorije kardiovaskularne bolesti, i sa LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Svi pacijenti su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: hipertenziju, trenutno pušenje, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Pacijenti su liječeni atorvastatinom 10 mg dnevno ($n = 1,428$) ili placebo (n = 1,410) uz srednje praćenje oko 3,9 godina.

Atorvastatin je doveo do sljedećeg smanjena apsolutnog i relativnog rizika:

Događaj	Redukcija relativnog rizika (%)	Broj događaja (Atorvastatin vs. Placebo)	Redukcija apsolutnog rizika ¹ (%)	p- vrednosti
Veliki kardiovaskularni događaji (fatalni i nefatalni AMI, tihi MI, akutna smrt usljed koronarne srčane bolesti, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fatalni i nefatalni AMI, tihi MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Moždani udar (fatalni i nefatalni)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Bazirano na razlici u učestalosti događaja koji su se nastajali u toku prosječnog perioda praćenja od 3,9 godina.

AMI = akutni infarkt miokarda; CABG = koronarni arterijski bajpas graft; MI = infarkt miokarda; PTCA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

Nije bilo dokaza o razlici u terapijskom efektu u odnosu na pol, godine ili početni LDL-C nivo. Povoljan trend je zapažen u pogledu stope mortaliteta (82 smrtna slučaja u placebo grupi vs. 61 smrtnih slučajeva u atorvastatin grupi, $p = 0,0592$).

Rekurentni moždani udar

U SPARCL studiji (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ispitivan je efekt atorvastatina u dozi od 80 mg/dan, u poređenju sa placebo, na moždani udar kod 4.731 pacijenta koji je imao moždani udar ili TIA (tranzitorni ishemijski atak) u posljednjih 6 mjeseci, bez koronarne bolesti srca u anamnezi. 60% ispitanika su bili muškarci starosti od 21 - 92 godine (prosječno 63 godine) sa početnim vrednostima LDL holesterola od 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Srednje vrijednosti LDL holesterola su bile 73 mg/dl (1,9 mmol/l) u toku liječenja atorvastatinom i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) u toku primjene placeba. Srednje vrijeme praćenja bilo je 4,9 godina.

Atorvastatin je u dozi od 80 mg/dan smanjio rizik od fatalnog i nefatalnog moždanog udara za 15% u odnosu na placebo (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 prilagođavanja u odnosu na početne faktore). Ukupni mortalitet bio je 9,1% (216/2.365) u grupi atorvastatina nasuprot 8,9% (211/2.366) u placebo grupi.

Iz *post-hoc* analize se vidi da je primjena 80 mg atorvastatina smanjila incidencu ishemijskog moždanog udara (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%; p = 0,01) i povećala incidencu hemoragičnog moždanog udara (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%; p = 0,02) u poređenju sa placebo.

- Rizik od hemoragičnog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su ušli u studiju sa prethodnim hemoragičnim moždanim udarom (7/45 atorvastatin vs. 2/48 placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84 - 19,57), a rizik od ishemijskog moždanog udara bio je sličan između grupa (3/45 atorvastatin vs. 2/48 placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27 - 9,82).

- Rizik od hemoragičnog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su ušli u studiju sa prethodnim lakunarnim infarktom (20/708 za atorvastatin vs. 4/701 za placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71 - 14,61), ali rizik od ishemijskog moždanog udara bio je manji kod ovih pacijenata (79/708 za atorvastatin vs. 102/701 za placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57 - 1,02). Moguće da je neto rizik od moždanog udara bio veći kod pacijenata sa prethodnim lakunarnim infarktom koji su dobijali 80 mg atorvastatina na dan.

Ukupni mortalitet bio je 15,6% (7/45) za atorvastatin vs. 10,4% (5/48) za placebo u podgrupi koja je imala prethodni hemoragijski moždani udar. Ukupni mortalitet usljed svih uzroka bio je 10,9% (77/708) za atorvastatin vs. 9,1% (64/701) za placebo u podgrupi pacijenata koji su imali prethodni lakunarni infarkt.

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija (HeFH) kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina

Osmonedjeljno, otvoreno ispitivanje u cilju procjene farmakokinetičkih i farmakodinamskih karakteristika atorvastatina, kao i njegove bezbjednosti i podnošljivosti, bilo je sprovedeno kod djece i adolescenata sa genetski potvrđenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i početnim vrednostima LDL holesterola ≥ 4 mmol/l. Bilo je uključeno ukupno 39 djece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina. U kohortu A bilo je uključeno 15 djece uzrasta od 6 do 12 godina, Tanner stadijum 1. U kohortu B bilo je uključeno 24 djece, uzrasta od 10 do 17 godina, Tanner stadijum ≥ 2 .

Inicijalna doza atorvastatina bila je 5 mg/dan u obliku tablete za žvakanje u Kohorti A i 10 mg u obliku tablete u Kohorti B. Bilo je dozvoljeno da se doza atorvastatina udvostruči ukoliko se ne postignu ciljane vrednosti LDL holesterola $< 3,35$ mmol/l nakon 4 nedjelje i ukoliko se atorvastatin dobro toleriše.

Srednje vrijednosti za LDL, ukupni holesterol, VLDL i Apo B su se smanjile kod svih ispitanika za 2 nedjelje. Kod ispitanika kod kojih je doza bila udvostručena, dodatno smanjenje bilo je primijećeno najranije poslije dvije nedjelje nakon povećanja doze. Prosječno procentualno smanjenje lipida bilo je slično u obe kohorte, bez obzira da li su ispitanici ostali na početnoj dozi ili je doza bila udvostručena. Nakon 8 nedjelja, procenat promjene LDL i ukupnog holesterola u odnosu na početne vrijednosti bio je u prosjeku oko 40%, odnosno 30%.

U drugoj „single arm“ studiji 271 HeFH dečak i devojčica uzrasta 6-15 godina su lečeni atorvastatinom do 3 godine. Za učešće u studiji bili su neophodni potvrđena HeFH i početne vrednosti LDL holesterola ≥ 4 mmol/l (oko 152 mg/dl). U studiju je bilo uključeno 139 dece sa Tanner 1 stadijumom (uzrasta od 6-10 godina). Kod dece mlađe od 10 godina doziranje atorvastatina (jednom dnevno) se započinjalo sa 5 mg (tablete za žvakanje). Deca uzrasta od 10 godina i više su započinjala lečenje sa 10 mg atorvastatina (jednom dnevno). Kod sve dece moguće je titriranje višim dozama da bi se postigao cilj < 3.35 mmol/l LDL holesterola. Srednja doza opterećenja za decu uzrasta 6 do 9 godina je bila 19.6 mg i srednja doza za decu uzrasta 10 godina i više je bila 23.9 mg.

Srednje vrednosti (+/- SD) LDL holesterola na početku su bile 6.12 (1.26) mmol/l što je bilo približno 233 (48) mg/dl. Videti tabelu 3 ispod za finalne rezultate.

Podaci su bili konzistentni (bez efekta leka) u odnosu na parametre rasta i razvoja (npr., visina, težina, BMI, Tanner stadijum, proceni istraživača o ukupnom sazrevanju i razvoju kod dece i adolescenata sa HeFH) koji su primali atorvastatin u studiji koja je trajala duže od 3 godine. Nisu uočeni efekti leka na visinu, težinu, BMI prema godinama ili polu tokom vizita od strane istraživača.

Vreme	N	TC (S.D.)	LDL-C(S.D.)	HDL-C(S.D.)	TG (S.D.)	Apo B(S.D.) [#]
Početak	271	7.86 (1.30)	6.12 (1.26)	1.314 (0.2663)	0.93 (0.47)	1.42 (0.28)**
30 meseci	206	4.95 (0.77)*	3.25 (0.67)	1.327 (0.2796)	0.79 (0.38)*	0.90 (0.17)*
36meseci/ET	240	5.12 (0.86)	3.45 (0.81)	1.308 (0.2739)	0.78 (0.41)	0.93 (0.20) ***

TC = ukupni holesterol; LDL-C = lipoproteini male gustine - holesterol; HDL-C = lipoproteini velike gustine - holesterol; TG = trigliceridi; Apo-B = apolipoprotein B; 36 meseci ET = uključuje podatke nakon poslednje vizite za osobe koje su završile učešće pre navršenih 36 meseci kao i za one koji su završile učešće nakon završenih 36 meseci; * 30 meseci N za ovaj parametar je bio 207; ** Na početku N za ovaj parametar je bio 270; *** 36 meseci/ET N za ovaj parametar je bio 243; # = g/l za Apo B.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina

U duplo slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje se kasnije nastavilo otvorenom fazom, bilo je uključeno 187 dječaka i djevojčica u periodu poslije menarhe, uzrasta 10 - 17 godina (srednji uzrast 14,1 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili teškom hiperholesterolemijom. Ispitanici su bili randomizirani u dvije grupe koje su u toku 26 nedelja dobijale atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47), nakon čega su svi dobijali atorvastatin narednih 26 nedelja. Doziranje atorvastatina (jednom dnevno) bilo je 10 mg/dan u toku prve 4 nedjelje, a ukoliko su vrijednosti LDL holesterola bile iznad 3,36 mmol/l doza je bila povećana na 20 mg/dan. Atorvastatin je značajno smanjio koncentraciju ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi nakon 26 nedelja terapije u toku duplo slijepo faze. Srednja vrednost postignutog LDL holesterola iznosila je 3,38 mmol/l (1,81 - 6,26 mmol/l) u grupi koja je primala atorvastatin, u poređenju sa 5,91 mmol/l (3,93 - 9,96 mmol/l) u placebo grupi u toku prvih 26 nedjelja duplo slijepo faze studije.

Dodatno ispitivanje atorvastatina vs holestipol kod pedijatrijskih pacijenata sa hiperholesterolemijom uzrasta 10 - 18 godina pokazalo je da je atorvastatin (n = 25) doveo do značajnog smanjenja LDL holesterola nakon 26 nedjelja (p < 0,05), u poređenju sa holestipolom (n = 31).

U ispitivanje na pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom (uključujući pacijente sa homozigotnom hiperholesterolemijom) bilo je uključeno 46 djece liječenih atorvastatinom koji je bio titriran u skladu sa postignutim efektom (neki pacijenti su dobijali 80 mg na dan). Studija je trajala 3 godine: LDL holesterol je bio smanjen za 36%.

Dugoročna efikasnost terapije atorvastatinom u toku djetinjstva na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi nije ispitivana.

Evropska Medicinska Agencija je odustala od obaveze podnošenja rezultata studija sa atorvastatinom kod dece od 0 do < 6 godina u lečenju heterozigotne hiperholesterolemije i kod dece od 0 do < 18 godina u lečenju homozigotne familijarne hiperholesterolemije, kombinovane hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Nakon oralne primjene atorvastatin se brzo resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu 1 - 2 h nakon primjene. Stepenn resorpcije raste proporcionalno povećanju doze. Nakon oralne primene, film tablete atorvastatina imaju bioraspoloživost 95% do 99% u poređenju sa oralnim rastvorom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je oko 12%, a sistemska bioraspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG CoA reduktaze je oko 30%. Niska sistemska raspoloživost se objašnjava presistemskim klirensom u sluzokoži gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmom prvog prolazka kroz jetru.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije atorvastatina iznosi 381 l. Vezivanje atorvastatina za proteine plazme je ≥ 98%.

Biotransformacija

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 u orto- i parahidroksi derivate i različite produkte beta-oksidacije. Pored drugih puteva, ovi produkti se dalje metabolišu preko glukuronizacije. U in vitro uslovima, inhibicija HMG CoA reduktaze putem orto- i parahidroksi metabolita je ekvivalentna inhibiciji atorvastatina. Približno 70% cirkulišuće inhibitorne aktivnosti HMG CoA reduktaze se pripisuje aktivnim metabolitima.

Izlučivanje

Atorvastatin se primarno izlučuje preko žuči nakon hepatičkog i/ili nehepatičkog metabolizma. Međutim, izgleda da atorvastatin ne podleže značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvrijeme eliminacije kod ljudi iznosi oko 14 h. Poluvrijeme inhibicije HMG CoA reduktaze je 20 - 30 h, zbog učestvovanja aktivnih metabolita.

Atorvastatin je substrat za hepatične transportere, organski anjon-transportni polipeptid 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transporter. Metaboliti atorvastatina su substrat za OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan i kao substrat za efluks transportere *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) i *breast cancer resistance protein* (BCRP), koji mogu ograničiti crevnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

Specijalne grupe pacijenata

Stariji

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su veće kod zdravih starijih osoba nego kod mladih odraslih osoba. Međutim, efekat atorvastatina na lipide je sličan kod starijih i mladih osoba.

Pedijatrijski pacijenti

U otvorenom, osmonedjeljnom ispitivanju, Tanner stadijum 1 (n = 15) i Tanner stadijum ≥ 2 (n = 24) pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i početnim vrijednostima LDL holesterola ≥4 mmol/l bili su liječeni sa 5 ili 10 mg (tableta za žvakanje), odnosno 10 ili 20 mg (film tableta) atorvastatina jednom dnevno. Tjelesna masa je bila jedina značajna kovarijanta u populacijskom farmakokinetičkom modelu atorvastatina. Oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan kao kod odraslih kada se skalira alometrijski, prema tjelesnoj masi. Konzistentno smanjenje LDL i ukupnog holesterola zabilježeno je nakon izlaganja atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Pol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita kod žena se razlikuje u odnosu na muškarce (žene: C_{max} je veći za oko 20%, a PIK je manji za oko 10%). Ove razlike nisu klinički značajne, i ne dovode do klinički značajnih razlika u efektu na lipide.

Bubrežna insuficijencija

Oboljenje bubrega ne utiče na koncentraciju atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi i njegove efekte na lipide.

Insuficijencija jetre

Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi je značajno veća (C_{max} oko 16 puta i PIK oko 11 puta) kod pacijenata sa hroničnom alkoholnom bolešću jetre (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 polimorfizam

Hepatičko preuzimanje svih inhibitora HMG CoA uključujući atorvastatin vrši se preko OATP1B1 transportera. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povišenog izlaganja atorvastatinu što može da poveća rizik od rabdomiolize (vidjeti odjeljak 4.4). Polimorfizam u genskom kodiranju OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta većom izloženošću atorvastatinu (PIK) u poređenju sa genotipskom varijantom (c.521TT). Genetski oštećeno preuzimanje atorvastatina u jetru je takođe moguće kod ovih pacijenata. Posljedice na efikasnost atorvastatina nisu poznate.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i u 1 *in vivo* eseju. Atorvastatin nije pokazao karcinogenost kod pacova, ali visoke doze kod miševa (rezultujući sa 6-11 puta povećanim PIK postignutim kod ljudi sa maksimalnim dozama) su dovele do hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki.

Studije na životinjama su pokazale da inhibitori HMGCoA reduktaze mogu ometati razvoj embriona i fetusa. U studijama na pacovima, zečevima i psima atorvastatin nije imao uticaja na plodnost, niti je pokazao teratogenost, ipak pri toksičnim dozama za majku, bilo je i fetalne toksičnosti kod pacova i zečeva. Takođe, odložen je razvoj kod pacova, kao i post-natalno preživljavanje poslije izloženosti visokim dozama atorvastatina. Kod pacova, postoji placentalni transfer, a koncentracije u mlijeku slične su plazma koncentracijama. Nije poznato da li se atorvastatin ili metaboliti izlučuju putem mlijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

- sadržaj jezgra tablete:

Pharmasorb Regular;

Microcelac 100;

Celuloza, mikrokristalna;

Skrob kukuruzni, djelimično preželatinizirani;

Hidroksipropil celuloza;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

- saržaj filma: Opadry OY-LS-28908:

Titan-dioksid;

Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza 15 cP;

Makrogol 4000;

Hipromeloza 3 cP;

Hipromeloza 50 cP.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ATOLIP čuvati van domašaja i pogleda djece.

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

ATOLIP 10 mg: 3 OPA/ALU/PVC-ALU blistera po 10 film tableta.

ATOLIP 20 mg: 3 OPA/ALU/PVC-ALU blistera po 10 film tableta.

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

Nema posebnih zahtjeva. Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

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

04-07.3-1-6314/20 od 25.03.2022.

04-07.3-1-6315/20 od 25.03.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA