

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Atoris 30 mg filmom obložene tablete
Atoris 60 mg filmom obložene tablete
Atoris 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 30 mg, 60 mg ili 80 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

| | 30 mg filmom obložene tablete | 60 mg filmom obložene tablete | 80 mg filmom obložene tablete |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| laktoza | 167 mg | 334 mg | 444 mg |

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

30 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, blago izbočene, filmom obložene tablete, zakošenih rubova, promjera 9 mm.

60 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 16 mm x 8,5 mm.

80 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule, dimenzija 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Atoris je indiciran, uz obaveznu dijetu za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, apolipoproteina B i triglicerida u odraslih bolesnika, adolescenata i djece u dobi od 10 godina i starije s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kada dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Atoris je također indiciran i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak drugim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza) ili kad te mjere nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Prevenција kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visok rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1.), kao dodatak uz korekciju ostalih čimbenika rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja Atorisom bolesnika se mora staviti na standardnu dijetu za snižavanje razine kolesterola, a dijetu se mora nastaviti i tijekom liječenja Atorisom.

Dozu se mora odrediti individualno s obzirom na osnovne vrijednosti LDL kolesterola, cilj liječenja i odgovor bolesnika na liječenje.

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Dozu treba prilagođavati u vremenskim razmacima od četiri tjedna ili više.

Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (miješana) hiperlipidemija

U većine bolesnika kontrola se postiže s 10 mg Atorisa jednom dnevno. Terapijski odgovor se uočava unutar dva tjedna, a maksimalni odgovor na liječenje obično se postiže unutar četiri tjedna. Terapijski odgovor održan je tijekom dugotrajnog liječenja.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Početna doza iznosi 10 mg Atorisa dnevno. Dozu se mora odrediti individualno i prilagođavati svaka četiri tjedna sve do doze od 40 mg dnevno. Nakon toga se može ili povisiti dozu do maksimalno 80 mg dnevno ili se dozi od 40 mg atorvastatina jednom dnevno može dodati sekvestrant žučnih kiselina.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1.).

Doza atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iznosi 10 do 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1.). U ovih bolesnika atorvastatin se mora primjenjivati kao dopunu drugim terapijama za snižavanje vrijednosti kolesterola (npr. LDL afereza) ili ako ove terapije nisu dostupne.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije doza je bila 10 mg dnevno. Mogu biti potrebne veće doze kako bi se postigla razina (LDL) kolesterola u skladu s važećim preporukama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Atoris se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Atoris je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

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

Primjena atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene preporučenih doza u bolesnika starijih od 70 godina slične su onima uočenim u općoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Hiperkolesterolemija

Primjena atorvastatina u djece mora se provoditi pod kontrolom specijaliste s iskustvom u liječenju

pedijatrijske hiperlipidemije te je bolesnike potrebno redovito procjenjivati kako bi se pratio napredak.

U djece u dobi od 10 godina i starije s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, preporučena početna doza atorvastatina je 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.1.). Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno ovisno o odgovoru i podnošljivosti svakog pojedinog pedijatrijskog bolesnika. Dozu je potrebno individualizirati ovisno o cilju terapije. Prilagodbe treba provoditi u intervalima od 4 tjedna ili češće. Titracija doze do 80 mg je potkrijepljena podacima iz studija provedenih u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz studija provedenih s djecom s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene iz otvorenih studija u djece u dobi između 6 i 10 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Atorvastatin nije indiciran u liječenju djece mlađe od 10 godina. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., no nije moguće dati preporuku za doziranje.

Za ovu populaciju mogu biti prikladniji drugi farmaceutski oblici/jačine.

Način primjene

Atoris je namijenjen za oralnu primjenu. Lijek se primjenjuje u jednokratnoj dozi i može se uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Atoris je kontraindiciran:

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- u bolesnika koji imaju aktivnu bolest jetre ili trajno povećanje vrijednosti transaminaza u serumu koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti, nerazjašnjenog uzroka,
- za vrijeme trudnoće, dojenja, te u žena u reproduktivnoj dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6.).
- u bolesnika koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Prije početka liječenja i periodički nakon početka liječenja neophodno je provoditi pretrage funkcije jetre. U bolesnika koji razviju bilo kakve znakove ili simptome koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre moraju se provesti pretrage funkcije jetre. Bolesnike kojima se povise razine transaminaza mora se nadzirati sve dok se poremećaj(i) ne povuku. Ako porast koncentracije transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normale potraje, preporučuje se smanjenje doze Atorisa ili prekid njegove primjene (vidjeti dio 4.8.).

Atoris se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji konzumiraju veće količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција moždanog udara intenzivnim smanjivanjem razina kolesterola (engl. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

U post-hoc analizi podvrsta moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), incidencija hemoragičnog moždanog udara bila je veća u bolesnika koji su započeli s terapijom atorvastatinom 80 mg, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Povećani rizik je uočen osobito u bolesnika koji su prilikom uključivanja u kliničko ispitivanje u anamnezi već imali hemoragični moždani udar ili lakunarni infarkt. U bolesnika s hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom u anamnezi, odnos između rizika i koristi primjene atorvastatina u dozi od 80 mg je nejasan te je stoga

prije početka liječenja atorvastatinom neophodno pažljivo razmotriti potencijalni rizik od hemoragičnog moždanog udara (vidjeti dio 5.1.).

Učinci na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima djelovati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju, koji mogu napredovati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog izrazito povišenim razinama kreatin kinaze (CK - više nego deseterostruko viša od gornje granice normale), mioglobinemijom i mioglobinurijom, što može dovesti do zatajenja bubrega.

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

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

Prije početka liječenja Atorisom

Atorvastatin se mora propisivati s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu. U sljedećim situacijama moraju se izmjeriti vrijednosti razine kreatin kinaze (CK) prije započinjanja liječenja statinom:

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotireoidizam,
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi,
- prethodna anamneza mišićne toksičnosti zbog primjene statina ili fibrata,
- prethodna anamneza bolesti jetre i/ili konzumacija većih količina alkohola,
- u starijih osoba (starijih od 70 godina) mora se razmotriti potreba za određivanjem vrijednosti CK zbog prisutnosti drugih predisponirajućih faktora za nastanak rabdomiolize,
- slučajevi u kojima može doći do povećanja razine atorvastatina u plazmi, poput interakcija (vidjeti dio 4.5.) ili u posebnih populacija, uključujući genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2.).

U takvim je situacijama potrebno procijeniti rizik liječenja u odnosu na moguću korist, a također se preporučuje kliničko praćenje.

Ako su početne razine CK značajno povišene (> 5 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti), ne smije se započinjati s liječenjem.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne smije određivati nakon većih napora ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, jer to otežava interpretaciju nalaza. Ako su vrijednosti CK značajno povećane na početku liječenja (> 5 puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti) mjerenje je potrebno ponoviti unutar 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

Tijekom liječenja Atorisom

- Bolesnici se moraju upozoriti da odmah prijave bolove, grčeve u mišićima ili slabost, osobito ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom.
- Ako se takvi simptomi pojave za vrijeme liječenja atorvastatinom, potrebno je izmjeriti razine CK. Ako su te vrijednosti značajno povećane (>5 puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti), liječenje se mora obustaviti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su vrijednosti CK povišene ≤ 5 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti, neophodno je razmotriti prekid liječenja.

- Ako se simptomi povuku i razine CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili primjena zamjenskog statina u najnižoj dozi i uz pažljivo praćenje.
- Primjena atorvastatina se mora prekinuti u slučaju pojave klinički značajnog porasta vrijednosti CK (> 10 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti), ili ako se dijagnosticira rabdomioliza ili ako se na nju posumnja.

Istodobno liječenje drugim lijekovima

Rizik za nastanak rabdomiolize se povećava ako se atorvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvira/sofosbuvira), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučajevima gdje je potrebna istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina, potrebno je pažljivo razmotriti koristi i rizike takve terapije. Kada bolesnici istodobno uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Nadalje, u slučaju primjene potentnih inhibitora CYP3A4, mora se razmotriti primjena niže početne doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Atoris se ne smije davati istodobno s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika gdje se primjena fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti kroz cijelo razdoblje trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu i statine u kombinaciji (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika se mora savjetovati da odmah potraži liječničku pomoć ako se pojave bilo kakvi simptomi slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

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

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna dugotrajna primjena fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, primjerice, za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom Atorisa i fusidatne kiseline treba uzeti u obzir samo od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

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

Intersticijska bolest pluća

U pojedinačnim je slučajevima kod primjene nekih statina, naročito kod dugotrajnog liječenja, zabilježena intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.8.). Simptomi intersticijske bolesti pluća mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj te pogoršanje općeg zdravstvenog stanja bolesnika (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se posumnja da se u bolesnika razvila intersticijska bolest pluća, liječenje statinima mora se prekinuti.

Diabetes mellitus

Neki pokazatelji ukazuju da statini, kao razred, povisuju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina prevladava ovaj rizik i stoga ne bi smio biti razlog prestanka liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) mora se pratiti i

klinički i biokemijski, sukladno nacionalnim smjernicama.

Pomoćne tvari

Atoris sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Atoris sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2.). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanih koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika pojave miopatije. Rizik također može biti povećan kod istodobne primjene atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, poput derivata fibratne kiseline i ezetimiba (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da potentni inhibitori CYP3A4 dovode do znatnog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije ispod u tekstu). Istodobnu primjenu potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitora HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) mora se izbjegavati, ako je to moguće. U slučajevima kada istodobnu primjenu ovih lijekova i atorvastatina nije moguće izbjeći, potrebno je razmotriti nižu početnu i maksimalnu dozu atorvastatina te se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Uočen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcija koje bi procijenile učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. Poznato je da amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te njihova istodobna primjena s atorvastatinom može uzrokovati povećanu izloženost atorvastatinu. Stoga se mora razmotriti niža maksimalna doza atorvastatina, a preporučuje se i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika pri istodobnoj primjeni atorvastatina s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje preporučuje se nakon početka terapije ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može uzrokovati promjenjiva smanjenja koncentracija atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija OATP1B1 transportera unosa u hepatocite), preporučena je istodobna primjena atorvastatina i rifampicina, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa znatno smanjenim koncentracijama atorvastatina u plazmi. Učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima je, međutim, nepoznat, te ako se istodobna primjena ne može izbjeći, u bolesnika se mora pažljivo pratiti djelotvornost.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina mogu povećati sustavnu 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 samih fibrata ponekad je povezana s miotoksičnošću, uključujući rabdomiolizu. Rizik pojave ovih poremećaja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se koristiti najniža doza atorvastatina za postizanje terapijskog cilja, a bolesnike se mora odgovarajuće pratiti (vidjeti dio 4.4.).

Ezetimib

Primjena ezetimiba kao monoterapije je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik pojave ovih poremećaja može se povećati kod istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Kolestipol

Koncentracije atorvastatina u plazmi i njegovih aktivnih metabolita bile su niže (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada je kolestipol istodobno primjenjivan s atorvastatinom. Međutim, učinci na lipide bili su veći kada su se atorvastatin i kolestipol istodobno primjenjivali nego kada su davani zasebno.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemske primjeni fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još uvijek nije poznat. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju. Ako je liječenje sistemske fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje atorvastatinom mora se prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti također dio 4.4.).

Kolhicin

Premda ispitivanja interakcije atorvastatina i kolhicina nisu provedena, zabilježeni su slučajevi miopatije za vrijeme istodobne primjene atorvastatina i kolhicina. Stoga je nužan oprez prilikom propisivanja atorvastatina s kolhicinom.

Učinak atorvastatina na istodobnu primjenu drugih lijekova

Digoksin

Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže bile su blago povišene pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina. Stoga bolesnike koji uzimaju digoksin treba odgovarajuće nadzirati.

Oralni kontraceptivi

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

Varfarin

U kliničkoj studiji u bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom, kombinacija atorvastatina od 80 mg dnevno i varfarina uzrokovala je malo smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana doziranja, koje se tijekom 15 dana liječenja atorvastatinom vratilo na normalu. Iako su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi klinički značajnih interakcija s antikoagulansima, protrombinsko vrijeme mora se odrediti prije početka uzimanja atorvastatina u bolesnika koji uzimaju

kumarinske antikoagulanse te se mora određivati dovoljno često tijekom terapije kako bi se osiguralo da neće doći do značajnih promjena protrombinskog vremena. Jednom kada se zabilježi stabilno protrombinsko vrijeme, ono se može kontrolirati u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ako se promijeni ili ukine doza atorvastatina, mora se ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije bilo povezivano s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija između lijekova provedene su samo u odraslih osoba. Nije poznat razmjer interakcija u pedijatrijskoj populaciji. Gore navedene interakcije za odrasle osobe i upozorenja u dijelu 4.4. moraju se uzeti u obzir u pedijatrijskoj populaciji.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

| Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja | Atorvastatin | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|--|
| | Doza (mg) | Promjena u AUC ^{&} | Klinička preporuka [#] |
| Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana | 8,3 | Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3.). |
| Tipranavir 500 mg dvaput dnevno/Ritonavir 200 mg dvaput dnevno, 8 dana (14. do 21. dana) | 40 mg 1. dana, 10 mg 20. dana | 9,4 | U slučajevima kada je nužna istodobna primjena s atorvastatinom, ne prelazite 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se klinički pratiti ove bolesnike. |
| Telaprevir 750 mg svakih 8 sati, 10 dana | 20 mg, jedna doza | 7,9 | |
| Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza | 10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana | 8,7 | |
| Lopinavir 400 mg dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana | 20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana | 5,9 | U slučajevima kada je nužna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja. Kod doza atorvastatina koje su više od 20 mg, preporučeno je klinički pratiti bolesnike. |
| Klaritromicin 500 mg dvaput dnevno, 9 dana | 80 mg jednom dnevno tijekom 8 dana | 4,5 | |
| Sakvinavir 400 mg dvaput dnevno/Ritonavir 300 mg dvaput dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dvaput dnevno 8. dana), od 4. do 18. dana, 30 min. nakon doze atorvastatina | 40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana | 3,9 | U slučajevima kada je nužna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja. Kod doza atorvastatina koje su više od 40 mg, preporučeno je klinički pratiti bolesnike. |
| Darunavir 300 mg dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 9 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana | 3,3 | |
| Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana | 40 mg jedna doza | 3,3 | |
| Fosamprenavir 700 mg dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana | 2,5 | |

| | | | |
|--|---------------------------------------|--------|---|
| Fosamprenavir 1400 mg dvaput dnevno, 14 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana | 2,3 | |
| Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana | 10 mg jednokratno | 1,95 | Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir. |
| Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana | 20 mg, jednokratna doza | 3,29 | Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir. |
| Nelfinavir 1250 mg dvaput dnevno, 14 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana | 1,74 | Bez specifičnih preporuka |
| Sok od grejpa, 240 mL jednom dnevno* | 40 mg, jedna doza | 1,37 | Ne preporučuje se istodobni unos velikih količina soka od grejpa i atorvastatina. |
| Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana | 40 mg, jedna doza | 1,51 | Nakon početne doze ili prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se klinički pratiti ove bolesnike. |
| Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana | 10 mg, jedna doza | 1,33 | Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika. |
| Amlodipin 10 mg, jednokratna doza | 80 mg, jedna doza | 1,18 | Nema posebnih preporuka. |
| Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna | 10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna | 1,00 | Nema posebnih preporuka. |
| Kolestipol 10 g dvaput dnevno, 24 tjedna | 40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana | 0,74** | Nema posebnih preporuka. |
| Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 17 dana | 10 mg jednom dnevno tijekom 15 dana | 0,66 | Nema posebnih preporuka. |
| Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana | 10 mg tijekom 3 dana | 0,59 | Nema posebnih preporuka. |
| Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istodobna primjena) | 40 mg jedna doza | 1,12 | Ako se ne može izbjeći kombinirana primjena, preporučuje se istodobno koristiti atorvastatin s rifampicinom i klinički pratiti bolesnike. |
| Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (zasebne doze) | 40 mg jedna doza | 0,20 | |
| Gemfibrozil 600 mg dvaput dnevno, 7 dana | 40 mg jedna doza | 1,35 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika. |
| Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana | 40 mg jedna doza | 1,03 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika. |

| | | | |
|---|------------------|-----|--|
| Boceprevir 800 mg triput dnevno, 7 dana | 40 mg jedna doza | 2,3 | Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje ovih bolesnika. Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istovremene primjene s boceprevirom. |
|---|------------------|-----|--|

& Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjeni lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5. u vezi kliničkog značaja.

* Sadrži jednu ili više komponenata koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povisiti koncentracije lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4. Unos jedne čaše soka grejpa od 240 mL također je rezultirao smanjenom AUC od 20,4% za aktivni ortohidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpa (više od 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta te AUC aktivnog (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMGC_oA reduktaze 1,3-struko).

** Omjer temeljen na pojedinačnom uzorku uzetom 8-16 sati nakon primjene doze.

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku drugih istodobno primijenjenih lijekova

| Atorvastatin i režim doziranja | Istodobno primijenjeni lijek | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|--|
| | Lijek/doza (mg) | Promjena u AUC ^{&} | Klinička preporuka |
| 80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana | Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana | 1,15 | Bolesnike koji uzimaju digoksin treba pratiti na odgovarajući način. |
| 40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana | Oralni kontraceptiv jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg | 1,28 1,19 | Nema posebnih preporuka. |
| 80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana | * Fenazon, 600 mg jedna doza | 1,03 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg, jedna doza | Tipranavir 500 mg dvaput dnevno/Ritonavir 200 mg dvaput dnevno, 7 dana | 1,08 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg, jednom dnevno kroz 4 dana | Fosamprenavir 1400 mg dvaput dnevno, 14 dana | 0,73 | Nema posebnih preporuka. |
| 10 mg jednom dnevno kroz 4 dana | Fosamprenavir 700 mg dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana | 0,99 | Nema posebnih preporuka. |

& Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

* Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je malen učinak ili učinak koji se nije mogao detektirati u klirensu fenazona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

Atoris je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.). Sigurnost primjene u trudnoći nije dokazana. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja koja uključuju trudnice i primjenu atorvastatina u

trudnica. Zabilježeni su rijetki slučajevi urođenih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Liječenje majke u trudnoći atorvastatinom može smanjiti fetalnu razinu mevalonata koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te bi prekid redovnog uzimanja lijekova za snižavanje lipida tijekom trudnoće trebao imati mali učinak na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se Atoris ne smije koristiti u trudnica, žena koje pokušavaju zatrudnjati ili žena koje pretpostavljaju da su trudne. Terapija Atorisom mora se prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3.).

Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Atoris ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3.). Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Atoris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju atorvastatina na 16 066 bolesnika (8755 na atorvastatinu i 7311 na placebo) liječenih u prosjeku 53 tjedna, 5,2% bolesnika na atorvastatinu prekinulo je ispitivanje zbog nuspojava u odnosu na 4,0% bolesnika iz placebo skupine.

Na temelju podataka iz kliničkih studija i opširnog iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište sljedeća tablica prikazuje profil nuspojava za atorvastatin.

Prema procijenjenoj učestalosti, nuspojave se mogu razvrstati u sljedeće kategorije: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Često: alergijske reakcije

Vrlo rijetko: anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hiperglikemija

Manje često: hipoglikemija, povećanje tjelesne težine, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more, nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

Manje često: omaglica, parestezije, hipoestezija, disgeuzija, amnezija

Rijetko: periferna neuropatija

Nepoznato: miastenija gravis

Poremećaji oka

Manje često: zamućen vid

Rijetko: smetnje vida

Nepoznato: okularna miastenija

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Vrlo rijetko: gubitak sluha

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: faringolaringealna bol, epistaksa

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, nadutost, dispepsija, mučnina, proljev

Manje često: povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, eruktacija, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: hepatitis

Rijetko: kolestaza

Vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, kožni osip, svrbež, alopecija

Rijetko: angioneurotski edem, bulozni osipi uključujući eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mijalgija, artralgija, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, bol u leđima

Manje često: bol u vratu, mišićni umor

Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom

Vrlo rijetko: sindrom nalik lupusu

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

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

Često: abnormalni rezultati pretraga funkcije jetre, povećanje razine kreatin kinaze u krvi

Manje često: pozitivan nalaz bijelih krvnih stanica u urinu

Kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze, u bolesnika liječenih atorvastatinom prijavljene su povišene vrijednosti transaminaza u serumu. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego tri puta veći od gornje granice normale) razine transaminaza u serumu javile su se u 0,8% bolesnika liječenih atorvastatinom. Taj je porast ovisio o dozi i u svih je bolesnika bio reverzibilan.

Porast razine kreatin kinaze (CK) u serumu više nego tri puta veći od gornje granice normale javio se u 2,5% bolesnika koji su se liječili atorvastatinom, što je slično vrijednostima uočenim u kliničkim ispitivanjima ostalih inhibitora reduktaze HMG CoA. Vrijednosti više nego deset puta veće od gornje granice normale zabilježene su u 0,4% bolesnika liječenih atorvastatinom (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeće nuspojave prijavljene su za vrijeme liječenja drugim statinima:

- seksualna disfunkcija
- depresija
- pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4.)
- diabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih čimbenika (razina glukoze u krvi natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika starosti od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom zabilježen je profil nuspojava sličan onome bolesnika koji su primali placebo pri čemu je najčešći štetni događaj zabilježen u obje skupine neovisno o uzročno-posljedičnoj povezanosti bila infekcija. Klinički značajan učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u trogodišnjoj studiji temeljem procjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjene prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine. Sigurnost i podnošljivost primjene atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika su usporedive s onima u odraslih.

Klinički podaci o sigurnosti primjene lijeka uključuju podatke za 520 pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Među njima je bilo 7 bolesnika mlađih od 6 godina, 121 bolesnik u dobi od 6 do 9 godina, a 392 bolesnika u dobi od 10 do 17 godina. Na temelju dostupnih podataka, učestalost, vrsta i težina zabilježenih nuspojava u djece je bila usporediva s onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog liječenja predoziranja atorvastatinom. U slučaju predoziranja bolesnika se mora liječiti simptomatski i prema potrebi poduzeti suportivne mjere. Moraju se provesti testovi funkcije jetre i nadzirati razinu CK u serumu. Zbog opsežnog vezanja atorvastatina za proteine plazme ne očekuje se da bi se hemodijalizom atorvastatin znatno odstranjivao.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici), čisti; Inhibitori HMG CoA reduktaze; ATK oznaka: C10AA05

Mehanizam djelovanja

Atorvastatin je selektivni, kompetitivan inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima o kojem ovisi brzina konverzije 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kako bi se dostavili perifernim tkivima. Lipoproteini niske gustoće (LDL) nastaju iz VLDL-a i kataboliziraju se primarno putem receptora s visokim afinitetom za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin smanjuje koncentracije kolesterola u plazmi i lipoproteina u serumu inhibirajući HMG-CoA reduktazu i slijedom toga, biosintezu kolesterola u jetri te povećava broj LDL receptora na površini stanica u jetri što povećava preuzimanje i katabolizam LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL-a i broj LDL čestica. Atorvastatin dovodi do izrazitog i održanog porasta aktivnosti LDL receptora praćenog korisnom promjenom u kakvoći cirkulirajućih LDL čestica. Atorvastatin je učinkovit u smanjenju LDL-C u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, u populaciji koja obično ne reagira na lijekove za snižavanje lipida.

U ispitivanju odgovora na dozu pokazano je da atorvastatin smanjuje koncentracije ukupnog kolesterola (30% - 46%), LDL kolesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) i dovodi do varijabilnih povećanja HDL kolesterola i apolipoproteina A1.

Ti rezultati su konzistentni u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, ne-obiteljskim oblikom hiperkolesterolemije i mješovitom hiperlipidemijom, uključujući i bolesnike s diabetesom mellitusom neovisnim o inzulinu.

Smanjenje ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i apolipoproteina B dokazano smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

U multicentričnoj otvorenoj studiji milosrdnog davanja lijeka u trajanju od 8 tjedana, s mogućom dodatnom fazom različitog trajanja, uključeno je 335 bolesnika od kojih je 89 imalo homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju. U tih 89 bolesnika, prosječan postotak smanjenja LDL kolesterola bio je približno 20%. Atorvastatin je bio primijenjen u dozama do 80 mg po danu.

Ateroskleroza

U REVERSAL studiji (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*), učinak intenzivnog smanjivanja lipida s atorvastatinom od 80 mg i standardnog stupnja smanjivanja lipida s pravastatinom od 40 mg na koronarnu aterosklerozu u bolesnika s koronarnom bolesti srca procjenjivan je pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUZV), tijekom angiografije. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj kontroliranoj kliničkoj studiji, IVUZV je izvršen na početku te nakon 18 mjeseci liječenja u 502 bolesnika. U skupini liječenoj atorvastatinom (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Na početku studije, srednja vrijednost promjene u ukupnom volumenu ateroma (primarni kriterij studije) iznosio je -0,4% (p=0,98) u skupini liječenoj atorvastatinom i +2,7% (p=0,001) u skupini liječenoj pravastatinom (n=249). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina je bio statistički značajan (p=0,02). Učinak intenzivnog smanjivanja lipida na krajnje kardiovaskularne ishode (npr. potreba za revaskularizacijom, ne-fatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istražen u ovoj studiji.

U skupini liječenoj atorvastatinom, LDL kolesterol je smanjen na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) s početne vrijednosti od 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), a u skupini liječenoj pravastatinom, LDL kolesterol je smanjen na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) s početne vrijednosti od 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001).

Atorvastatin također znatno smanjuje srednju vrijednost ukupnog kolesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), srednju vrijednost razine triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) i srednju vrijednost apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin povećava srednju vrijednost HDL kolesterola za 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). U skupini liječenoj atorvastatinom, srednja vrijednost CRP (C reaktivnog proteina) smanjena je za prosječno 36,4%, u usporedbi s 5,2% smanjenja u skupini liječenoj pravastatinom (p<0,0001).

Rezultati studije dobiveni su s dozom jačine 80 mg te se stoga ne mogu ekstrapolirati na niže doze.

Profil sigurnosti i podnošljivosti obje liječene skupine bio je usporediv.

Učinak intenzivnog smanjivanja lipida na glavne kardiovaskularne ishode nije istražen u ovoj studiji. Zbog toga je klinički značaj ovih prikazanih rezultata s obzirom na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja nepoznat.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL studiji, atorvastatin od 80 mg procjenjivan je u 3086 bolesnika (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutnim koronarnim sindromom (IM bez Q vala ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tijekom akutne faze nakon zaprimanja u bolnicu i trajalo je 16 tjedana. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg po danu produžilo je vrijeme pojave združenog primarnog krajnjeg ishoda, definiranog kao smrtni ishod iz bilo kojeg razloga, nefatalnog IM, reanimiranog kardijalnog aresta ili angine pektoris s dokazima ishemije miokarda koja zahtjeva hospitalizaciju, upućujući na smanjenje rizika za 16% (p=0,048). Razlog tome je uglavnom bilo 26%-tno smanjenje ponovljenih hospitalizacija bolesnika s anginom pektoris koji su imali dokazanu ishemiju miokarda (p=0,018). Drugi sekundarni krajnji ishodi nisu samostalno dostigli statističku važnost (ukupno: placebo: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Profil sigurnosti atorvastatina u MIRACL studiji u skladu je s onim opisanim u dijelu 4.8.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca procijenjen je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ASCOT-LLA (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolesnici su imali hipertenziju i bili su u dobi od 40 do 79 godina, bez prethodnih infarkta miokarda ili liječenih angina, te s razinom ukupnog kolesterola $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Svi bolesnici su imali najmanje 3 prethodno definirana kardiovaskularna faktora rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, anamnezu koronarne bolesti srca u rođaka u prvom koljenu, ukupni kolesterol: HDL kolesterol > 6 , perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijevog ventrikula, prethodne cerebrovaskularne događaje, specifičnu abnormalnost EKG-a, proteinuriju/albuminuriju. Svi uključeni bolesnici nisu imali visoki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

Bolesnici su dobivali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovu terapije) te atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5168) ili placebo (n=5137).

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnih i relativnih rizika bio je sljedeći:

| Događaj | Smanjenje relativnog rizika (%) | Broj događaja (atorvastatin vs placebo) | Smanjenje apsolutnog rizika ¹ (%) | p-vrijednost |
|---|---------------------------------|---|--|--------------|
| Fatalna KBS plus nefatalni 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 |

¹ Na temelju razlike u omjerima neobrađenih događaja koji su se pojavili tijekom prosječnog praćenja od 3,3 godine.

KBS = koronarna bolest srca; IM = infarkt miokarda

Ukupan mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 vs. 212 događaja, p=0,17 i 74 vs. 82 događaja, p=0,51). U analizama podskupina prema spolu (81% muškaraca, 19% žena), koristan učinak atorvastatina uočen je u muškaraca, ali se nije mogao ustanoviti u žena,

vjerojatno zbog niske stope događaja u podskupini žena. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet bili su brojčano veći u bolesnica (38 vs. 30 i 17 vs. 12), no to nije bilo statistički značajno. Postojala je značajna terapijska interakcija po osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji. Primarni ishod (fatalna KBS plus nefatalni IM) bio je znatno smanjen za atorvastatin u bolesnika liječenih amlodipinom (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ali ne i u 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, multicentričkoj, placebom-kontroliranoj CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u bolesnika s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne anamneze kardiovaskularne bolesti i s LDL kolesterolom $\leq 4,14$ 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 liječeni atorvastatinom u dozi od 10 mg dnevno (n=1428) ili placebom (n=1410) tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog rizika bio je sljedeći:

| Događaj | Smanjenje relativnog rizika (%) | Broj događaja (atorvastatin vs placebo) | Smanjenje apsolutnog rizika ¹ (%) | p-vrijednost |
|---|---------------------------------|---|--|--------------|
| Veliki kardiovaskularni događaji (fatalni i nefatalni AIM, tihi IM, smrtni ishod zbog akutne KBS, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar) | 37% | 83 vs. 127 | 3,2% | 0,0010 |
| IM (fatalni i nefatalni AIM, tihi IM) | 42% | 38 vs 64 | 1,9% | 0,0070 |
| Moždani udari (fatalni i nefatalni) | 48% | 21 vs. 39 | 1,3 | 0,0163 |

¹ Na temelju razlike u omjerima neobrađenih događaja koji su se pojavili tijekom prosječnog praćenja od 3,9 godina.

AIM = akutni infarkt miokarda; CABG (engl. *coronary artery bypass graft*) = koronarna arterijska prenosnica; KBS= koronarna bolest srca; IM = infarkt miokarda; PTCA (engl. *percutaneous transluminal coronary angioplast*) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije primijećena razlika u učinku liječenja prema spolu bolesnika, dobi ili početnoj razini LDL kolesterola. Uočen je pozitivan trend u pogledu stope mortaliteta (82 smrtna ishoda u placebo skupini vs. 61 smrti u skupini liječenoj atorvastatinom, p=0,0592).

Ponovljeni moždani udar

U SPARCL (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) studiji, ocjenjivan je učinak 80 mg dnevno atorvastatina ili placeba na moždani udar u 4731 bolesnika koji su imali moždani udar ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a u anamnezi nisu imali koronarnu bolest srca (KBS). 60% bolesnika bili su muškarci, u dobi od 21 do 92 godine (prosječna dob 63 godine), a prosječne početne vrijednosti LDL-a bile su 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Srednji LDL kolesterol iznosio je 73 mg/dL (1,9 mmol/L) tijekom liječenja atorvastatinom i 129 mg/dL (3,3 mmol/L) na placebo. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika je bilo 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio je rizik primarnog ishoda, fatalnog ili nefatalnog 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 za faktore na početku ispitivanja) u usporedbi s placebom. Opći mortalitet je iznosio 9,1% (216/2365) za atorvastatin u odnosu na 8,9% (211/2366) za placebo.

U post-hoc analizi atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio je pojavnost ishemično moždanog udara (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) i povećao pojavnost hemoragičkog moždanog udara (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) u usporedbi s placebom.

- Rizik za pojavu hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su već prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik za ishemički moždani udar bio podjednak za obje skupine (3/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik pojave hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin u usporedbi s 4/701 za placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71-14,61), dok je rizik za ishemički moždani udar bio također manji u tih bolesnika (79/708 za atorvastatin u odnosu na 102/701 za placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Moguće je da je neto rizik za moždani udar povećan u bolesnika koji su već pretrpjeli lakunarni infarkt, a dobivaju atorvastatin u dozi od 80 mg/dan.

Stopa smrtnosti zbog svih uzroka iznosila je 15,6 % (7/45) za atorvastatin u usporedbi s 10,4 % (5/48) za podskupinu bolesnika koji su prethodno pretrpjeli hemoragički moždani udar. Smrtnost od svih uzroka iznosila je 10,9 % (77/708) za atorvastatin u usporedbi s 9,1 % (64/701) za placebo u podskupini bolesnika koji su prethodno pretrpjeli lakunarni infarkt.

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 6 i 17 godina

Provedena je otvorena studija u trajanju od osam tjedana za procjenu farmakokinetike, farmakodinamike, sigurnosti i podnošljivosti atorvastatina u djece i adolescenata s genetski potvrđenom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom kod razina LDL kolesterola ≥ 4 mmol/L na početku ispitivanja. Ukupno je obuhvaćeno 39 djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. U skupini A bilo je 15 djece u dobi od 6 do 12 godina s Tannerovim stadijem 1, a u skupini B bilo je 24 djece u dobi od 10 do 17 godina i Tannerovim stadijem ≥ 2 .

Početna doza atorvastatina bila je tableta za žvakanje od 5 mg dnevno u skupini A, a tableta od 10 mg dnevno u skupini B. Doza atorvastatina mogla se udvostručiti ako u ispitanika nije postignuta ciljna razina LDL kolesterola $< 3,35$ mmol/L u 4. tjednu i ako se atorvastatin dobro podnosio.

Srednje vrijednosti LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, VLDL kolesterola i apolipoproteina B smanjile su se u svih ispitanika u 2. tjednu. U ispitanika čija je doza udvostručena, uočena su dodatna smanjenja prije 2. tjedna kod prve procjene, nakon povišenja doze. Prosječni postoci smanjenja lipidnih parametara bili su slični u obje skupine, bez obzira jesu li ispitanici ostali na svojoj početnoj dozi ili im je ona udvostručena. U 8. tjednu, u prosjeku, postotak promjene početne vrijednosti LDL kolesterola i TC bio je oko 40% odnosno 30%, preko raspona izloženosti.

U drugoj otvorenoj studiji u trajanju od tri godine 271 muških i ženskih pedijatrijskih bolesnika starosti od 6 do 15 godina je bilo uključeno i primalo terapiju atorvastatinom. Uključenje u studiju je zahtijevalo potvrđenu heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju i početne razine LDL kolesterola ≥ 4 mmol/L (otprilike 152 mg/dL). U studiju je uključeno 139 pedijatrijskih bolesnika Tannerovog stadija 1 (u pravilu starosti od 6 do 10 godina). Početna doza atorvastatina je iznosila 5 mg jednom dnevno u djece mlađe od 10 godina starosti. Djeca starosti 10 godina i više su primala početnu dozu od 10 mg jednom dnevno. Svim ispitanicima se doza mogla titrirati radi postizanja ciljne razine LDL kolesterola niže od 3,35 mmol/L. Srednja doza za djecu starosti od 6 do 9 godina je iznosila 19,6 mg, a srednja doza za djecu starosti 10 godina i više je iznosila 23,9 mg.

Srednja početna vrijednost LDL-C (+/- SD) je bila 6,12 (1,26) mmol/L što je otprilike 233 (48) mg/dL

(vidjeti Tablicu 3 niže za rezultate).

Podaci su bili konzistentni s izostankom učinka na rast i razvoj (tj. tjelesnu visinu, težinu, Tannerov stadij, procjenu ispitivača o cjelokupnom sazrijevanju i razvoju) u pedijatrijskih ispitanika i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su primali atorvastatin tijekom trogodišnjeg trajanja studije. Nisu zabilježeni učinci na tjelesnu visinu, težinu, BMI po dobi ili spolu od strane ispitivača po posjeti.

Tablica 3. Učinci atorvastatina na snižavanje razine lipida u adolescenata (dječaci i djevojčice) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (mmol/l)

| Vremenska točka | N | TC (S.D.) | LDL-C (S.D.) | HDL-C (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)** |
| 30. mjesec | 206 | 4,95 (0,77)* | 3,25 (0,67) | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)* | 0,90 (0,17)* |
| 36. mjesec/ET | 240 | 5,12 (0,86) | 3,45 (0,81) | 1,308 (0,2739) | 0,78 (0,41) | 0,93 (0,20)*** |

TC-ukupni kolesterol; LDL-C – LDL kolesterol; HDL-C –HDL kolesterol; TG – trigliceridi; Apo B – apolipoprotein B;
„36. mjesec/ET“ – uključivao je posljednji posjet za ispitanike koji su završili sudjelovanje prije planiranih 36 mjeseci, kao i cjelokupne 36-mjesečne podatke za ispitanike koji su završili svih 36 tjedana ispitivanja prema planu
„*“ – N za taj parametar u 30. mjesecu bio je 207; „***“ – početni N za taj parametar bio je 270; „****“ – N za taj parametar bio je 243 u 36. mjesecu/ET;
„#“ – g/L za Apo B.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 10 i 17 godina

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji iza koje je slijedila otvorena faza studije, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (prosječna dob- 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (FH) ili teškom hiperkolesterolemijom randomizirano je u skupinu koja je primala atorvastatin (n=140) ili skupinu koja je primala placebo (n=47) tijekom 26 tjedana, a zatim su svi primali atorvastatin tijekom 26 tjedana. Doza atorvastatina (jednom dnevno) bila je 10 mg tijekom prva 4 tjedna te je titrirana do 20 mg ako je razina LDL kolesterola bila >3,36 mmol/L. Atorvastatin je znatno smanjio razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B tijekom 26 tjedana dvostruko slijepo faze. Prosječna postignuta LDL-C vrijednost bila je 3,38 mmol/L (raspon: 1,81-6,26 mmol/L) u skupini liječenoj atorvastatinom u usporedbi s 5,91 mmol/L (raspon: 3,93-9,96 mmol/L) u skupini terapiranoj placebo tijekom 26 tjedana dvostruko slijepo faze.

Naknadna pedijatrijska studija atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi od 10 do 18 godina pokazala je da je atorvastatin (N=25) uzrokovao znatno smanjenje LDL kolesterola u 26. tjednu (p<0,05) u usporedbi s kolestipolom (N=31).

Studija milosrdnog davanja lijeka u bolesnika s jakom hiperkolesterolemijom (uključujući homozigotnu hiperkolesterolemiju) obuhvatila je 46 pedijatrijskih bolesnika liječenih atorvastatinom koji je titriran u skladu s odgovorom (neki su ispitanici primali 80 mg atorvastatina dnevno). Studija je trajala 3 godine: LDL kolesterol smanjen je za 36%.

Nije utvrđena dugoročna djelotvornost terapije atorvastatinom u djetinjstvu kojom bi se smanjio morbiditet i mortalitet u odrasloj dobi.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s atorvastatinom koje uključuju djecu dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperkolesterolemije, te ispitivanja koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne

obiteljske hiperkolesterolemije, kombinirane (mješovite) hiperkolesterolemije, primarne hiperkolesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene; maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se unutar 1 do 2 sata. Veličina apsorpcije se povećava razmjerno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene bioraspoloživost atorvastatin filmom obloženih tableta je 95% do 99% u usporedbi s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi približno 12%, a sustavna raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 30%. Niska sustavna raspoloživost se pripisuje presustavnom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Srednji volumen distribucije atorvastatina iznosi približno 381 L. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na proteine u plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 na orto- i parahidroksilirane derivate i različite beta-oksidiacijske produkte. Pored drugih putova, te se supstancije dalje metaboliziraju preko glukuronidacije. *In vitro*, inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima je ekvivalentna onoj atorvastatina. Približno 70% cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze pripisuje se djelatnim metabolitima.

Eliminacija

Atorvastatin se eliminira uglavnom putem žuči, nakon hepatičnog i/ili ekstrahepatičnog metabolizma. Međutim, čini se da ovaj lijek ne podliježe znatnijoj enterohepatičnoj recirkulaciji. Prosječni poluvijek eliminacije atorvastatina u plazmi čovjeka je oko 14 sati. Poluvijek biološkog učinka inhibicije HMGCoA reduktaze iznosi oko 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita.

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

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

U otvorenoj studiji u trajanju od 8 tjedana, pedijatrijski bolesnici prema Tannerovom stadiju 1 (N=15) i Tannerovom stadiju ≥ 2 (N=24) (u dobi od 6 do 17 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i LDL kolesterolom ≥ 4 mmol/L na početku vrijednosti liječeni su jednom dnevno s 5 ili 10 mg tabletama atorvastatina za žvakanje, odnosno s 10 ili 20 mg filmom obloženih tableta atorvastatina. Jedino je tjelesna težina varirala u PK modelu skupine liječene atorvastatinom. Očigledni oralni klirens atorvastatina u pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onome u odraslih osoba kada se alometrički svrstao prema tjelesnoj težini. Uočena su kontinuirana smanjenja LDL kolesterola i TC preko raspona atorvastatina i preko izlaganja o-hidroksiatorvastatinu.

Spol

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita razlikuju se u žena i muškaraca (žene: približno 20% viši C_{max} i približno 10% niži AUC). Navedene razlike nemaju klinički značaj i ne

dovode do klinički značajnih razlika u učincima na lipide između muškaraca i žena.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolest bubrega nema utjecaja na koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi ili na učinke na lipide.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi su značajno povišene (C_{max} približno 16 puta i AUC približno 11 puta) u bolesnika s kroničnom alkoholnom bolesti jetre (Childs-Pugh B).

SLC1B1 polimorfizam

Unos svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, obuhvaćajući i atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. U bolesnika sa SLC1B1 polimorfizmom postoji rizik povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika pojave rabdmiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam u kodiranju gena OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većem izlaganju atorvastatinu (AUC) nego u pojedinaca koji nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Genetski poremećen unos atorvastatina u jetru također je moguć u ovih bolesnika. Moguće posljedice za djelotvornost nisu poznate.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i u 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije bio kancerogen u štakora, no visoke doze u miševa (6 do 11 puta veće AUC_{0-24h} vrijednosti nego u ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi) dovodile su do hepatocelularnih adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki.

Istraživanja u pokusnih životinja pokazala su da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. U štakora, zečeva i pasa, atorvastatin nije pokazao učinak na plodnost niti je bio teratogen, međutim kod primjene toksičnih doza za majku, u štakora i zečeva je uočena fetalna toksičnost. Razvoj mladunčadi štakora bio je odgođen, a postnatalno preživljavanje smanjeno tijekom izlaganja majki višim dozama atorvastatina. U štakora postoji dokaz prijenosa kroz placentu. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuje li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
krospovidon (tip A)
polisorbat 80
magnezijev stearat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3000
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atoris 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-099895884

Atoris 60 mg filmom obložene tablete: HR-H-902872961

Atoris 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-807617397

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.06.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. lipnja 2023.