

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atoris[®], 10 mg, film tablete
Atoris[®], 20 mg, film tablete
Atoris[®], 30 mg, film tablete
Atoris[®], 40 mg, film tablete
Atoris[®], 60 mg, film tablete
Atoris[®], 80 mg, film tablete

INN: atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Jedna film tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Jedna film tableta sadrži 30 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Jedna film tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Jedna film tableta sadrži 60 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Jedna film tableta sadrži 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Atoris, 10 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 57,13 mg laktoza, monohidrata.
Atoris, 20 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 114,25 mg laktoza, monohidrata.
Atoris, 30 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 175,24 mg laktoza, monohidrata.
Atoris, 40 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 199,5 mg laktoza, monohidrata.
Atoris, 60 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 350,00 mg laktoza, monohidrata.
Atoris, 80 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 467,32 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

10 mg film tablete: Okrugle, blago konveksne film tablete, bele boje.
20 mg film tablete: Okrugle, blago konveksne film tablete, bele boje.
30 mg film tablete: Bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne, film tablete.
40 mg film tablete: Okrugle, blago konveksne film tablete, bele boje.
60 mg film tablete: Bele do skoro bele, ovalne, bikonveksne, film tablete.
80 mg film tablete: Bele do skoro bele, duguljaste, bikonveksne, film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Atoris je indikovano kao dodatak dijeti za sniženje povišenog ukupnog holesterola, LDL-holesterola (LDL-H), apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 10 godina i starije sa primarnom hiperholesterolemijom, uključujući familijarnu hiperholesterolemiju (heterozigotna varijanta) ili kombinovane (mešovite) hiperlipidemije (tip IIa i IIb po Fredrickson klasifikaciji), koji ne reaguju adekvatno na dijetu i druge nefarmakološke mere.

Atoris je takođe indikovano za sniženje ukupnog holesterola i LDL-holesterola kod odraslih pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom kao dodatna terapija drugim terapijama za sniženje lipida (kao što je LDL-afereza) ili u situacijama kada te terapije nisu dostupne.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Prevenција kardiovaskularnih događaja kod odraslih pacijenata sa visokim rizikom od prvog kardiovaskularnog događaja (videti odeljak 5.1), kao dodatna terapija uz korekciju drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre uvođenja terapije lekom Atoris, treba pokušati sa standardnom dijetom za snižavanje holesterola. Pacijent treba da ostane na dijeti za snižavanje holesterola tokom terapije lekom Atoris.

Dozu treba individualno prilagoditi u skladu sa kontrolnim nivoima LDL-H, ciljevima terapije i odgovorom pacijenta.

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Podešavanje doze treba izvršiti u intervalima od 4 nedelje ili više. Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (mešovita) hiperlipidemija

Za većinu pacijenata je dovoljna doza od 10 mg jednom dnevno. Terapijski odgovor se vidi tokom dve nedelje, a maksimalni terapijski odgovor se obično postiže tokom četiri nedelje. Postignuti odgovor se održava tokom hronične terapije.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

Preporučena početna doza leka Atoris je 10 mg dnevno. Doze treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno i podešavati na svake 4 nedelje do 40 mg dnevno. Nakon toga, doze se mogu povećati maksimalno do 80 mg dnevno ili se atorvastatin može primeniti u dozi do 40 mg jednom dnevno u kombinaciji sa sekvestrantima žučnih kiselina.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Dostupni su samo ograničeni podaci (videti odeljak 5.1).

Doze atorvastatina koje se primenjuju kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom su od 10 do 80 mg dnevno (videti odeljak 5.1). Atorvastatin treba primenjivati zajedno sa drugim terapijama za sniženje lipida (kao npr. LDL afereza) ili u situacijama kada ove terapije nisu dostupne.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

U ispitivanjima primarne prevencije primenjena doza je bila 10 mg dnevno. Veće doze mogu biti potrebne sa ciljem da se postignu vrednosti LDL-holesterola prema najnovijim preporukama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Atoris treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Primena leka Atoris je kontraindикована kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost kod pacijenata starijih od 70 godina koji su primali preporučene doze je slična u odnosu na opštu populaciju.

Pedijatrijska populacija

Hiperholesterolemija

Primenu u pedijatrijskoj populaciji treba da sprovode samo lekari sa iskustvom u terapiji pedijatrijske hiperlipidemije, uz redovnu reevaluaciju stanja pacijenta sa ciljem da se proceni napredak terapije.

Preporučena početna doza za pacijente sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 godina i starije iznosi 10 mg dnevno (videti odeljak 5.1). Doza se može povećavati do 80 mg dnevno, u skladu sa odgovorom pacijenta i podnošljivošću leka. Doziranje treba da bude individualno, u skladu sa preporučenim ciljem terapije. Prilagođavanje doziranja treba vršiti u intervalima od 4 nedelje i više. Podaci dobijeni iz studija na odraslima i ograničeni podaci iz kliničkih studija koje su sprovedene kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom podržavaju titraciju doze do 80 mg dnevno (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Podaci iz otvorenih studija o bezbednosti i efikasnosti primene leka kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom uzrasta od 6 do 10 godina su ograničeni. Atorvastatin nije indikovano za lečenje pacijenata mlađih od 10 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se na osnovu njih ne mogu dati preporuke o doziranju leka.

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

Način primene

Lek Atoris se primenjuje oralno. Propisanu dnevnu dozu treba uzeti odjednom, u bilo koje vreme tokom dana, sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Atoris je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- aktivnu bolest jetre ili neobjašnjive trajno povišene vrednosti serumskih transaminaza iznad trostruke vrednosti gornje granice normale;
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u generativnom dobu, koje ne koriste adekvatne metode kontracepcije (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstva na jetru

Funkciju jetre treba kontrolisati pre početka terapije, a kasnije periodično. Pacijenti kod kojih se jave bilo koji znaci ili simptomi koji ukazuju na oštećenje jetre, moraju uraditi ispitivanje funkcije jetre. Pacijenti kod kojih se pojave povećane vrednosti transaminaza, moraju se pratiti dok se vrednosti ne normalizuju. Ukoliko su povišene vrednosti transaminaza perzistentne i više nego trostruko veće od gornje granice referentnih vrednosti, preporučuje se smanjivanje doze ili obustavljanje leka Atoris (videti odeljak 4.8).

Atoris treba propisivati oprezno kod pacijenata koji unose znatne količine alkohola i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Prevenција moždanog udara primenom agresivne terapije sniženja holesterola (SPARCL)

Post hoc analiza podtipova moždanog udara kod pacijenata bez hroničnog oboljenja srca, koji su nedavno imali moždani udar ili TIA (tranzitorni ishemijski atak), i koji su započeli terapiju atorvastatinom 80 mg, otkrila je veću incidenciju hemoragijskih moždanih udara kod grupe koja je primala atorvastatin 80 mg u odnosu na placebo. Povećan rizik je posebno primećen kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktoma na početku studije. Za pacijente sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktoma odnos između rizika i koristi primene atorvastatina 80 mg nije sa sigurnošću utvrđen, pa potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara treba pažljivo proceniti pre početka terapije (videti odeljak 5.1).

Dejstva na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u retkim slučajevima, imati uticaja na skeletne mišiće i izazvati mialgiju, miozitis i miopatiju sa progresijom do rabdomiolize, potencijalno po život ugrožavajućeg stanja koje se karakteriše značajnim povišenjem vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti), mioglobinemijom i mioglobinurijom, a što može voditi ka bubrežnoj insuficijenciji.

Postoje veoma retki izveštaji o pojavi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije tokom ili nakon terapije nekim statinima. Kliničke karakteristike imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije su perzistentna slabost proksimalnih mišića i povišene vrednosti kreatin kinaze u serumu, koje se održavaju i posle prekida terapije statinima.

Pre početka lečenja

Atorvastatin treba sa oprezom propisati kod pacijenata sa predispozicijom za pojavu rabdomiolize. Pre početka terapije statinima treba odrediti vrednosti kreatin kinaze (CK) u sledećim slučajevima:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- podaci iz lične ili porodične anamneze o naslednim poremećajima mišića
- podaci iz anamneze o toksičnosti na mišiće pri primeni statina ili fibrata
- podaci o prethodnom oboljenju jetre i/ili konzumiranju većih količina alkohola
- kod starijih osoba (starijih od 70 godina), neophodno je razmotriti potrebu za određivanjem CK, s obzirom na prisustvo drugih predisponirajućih faktora za pojavu rabdomiolize
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (videti odeljak 4.5) i primena kod posebnih populacija uključujući genetske subpopulacije (videti odeljak 5.2).

U ovim slučajevima treba pažljivo razmotriti rizik od lečenja u odnosu na moguću korist, pa se preporučuje klinički nadzor pacijenta.

Ukoliko su vrednosti CK znatno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) pre početka terapije, lečenje atorvastatinom ne treba započinjati.

Određivanje kreatin-kinaze (CK)

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili u prisustvu drugih faktora koji dovode do povećanja CK, što može otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko su vrednosti CK znatno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) pre početka terapije, ponovno merenje treba izvršiti nakon 5 do 7 dana da bi se rezultati potvrdili.

Za vreme lečenja

- Pacijente treba savetovati da brzo prijave svaki neobjašnjivi bol u mišićima, grčeve ili slabost, naročito ako su praćeni slabošću ili povišenom telesnom temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi pojave tokom primene atorvastatina, treba odrediti vrednosti CK. Ukoliko su ove vrednosti značajno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti), lečenje treba prekinuti.
- Ukoliko su simptomi u mišićima ozbiljni i dovode do svakodnevnih tegoba, čak i kad su CK vrednosti povišene ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti, treba razmotriti prekid lečenja.

- Ukoliko simptomi nestanu i CK vrednosti se vrata na normalu može se razmotriti ponovo uvođenje atorvastatina ili uvođenje alternativnog statina u najmanjoj dozi uz odgovarajući nadzor.
- Atorvastatin treba ukinuti ako se pojavi klinički značajno povećanje CK (> 10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) kao i u slučaju da se ustanovi rabdomioliza ili se na nju sumnja.

Istovremena terapija drugim lekovima

Rizik od rabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primeni istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP 3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir i dr.). Rizik od miopatije može biti povećan kod istovremene upotrebe gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, boceprevira, eritromicina, niacina, ezetimiba, telaprevira ili tipranavir/ritonavir kombinacije. Ukoliko je moguće, treba razmotriti primenu terapije drugim lekovima.

U slučajevima kada je istovremena primena atorvastatina sa ovim lekovima neophodna, treba pažljivo proceniti potencijalnu korist i rizik od istovremene terapije. Kada se primenjuju lekovi koji povećavaju koncentracije atorvastatina u plazmi, preporučuju se manje maksimalne doze atorvastatina. U slučaju istovremene primene sa snažnim CYP 3A4 inhibitorima, treba razmotriti manje početne doze atorvastatina i obezbediti odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti odeljak 4.5).

Atorvastatin ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline kao ni 7 dana od završetka terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, potrebno je prekinuti terapiju statinima tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata koji su primenjivali kombinaciju statina i fusidinske kiseline prijavljivani su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtni ishod) (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko osete neki od simptoma slabosti, bola ili osetljivosti mišića.

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

U izuzetnim slučajevima, kada je potrebna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr. za terapiju ozbiljnih infekcija, može se razmotriti istovremena primena leka Atoris i fusidinske kiseline samo pod strogim medisinskim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

U trogodišnjoj studiji, na osnovu procene ukupnog sazrevanja i razvoja, procene stadijuma po *Tanneru*, kao i merenja telesne visine i mase, nije primećen klinički značajan efekat leka na rast i seksualno sazrevanje (videti odeljak 4.8).

Intersticijalna bolest pluća

Retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća prijavljeni su kod primene nekih statina, naročito tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Prisutni simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i poremećaj opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak telesne mase i povišena telesna temperatura). Ukoliko se kod pacijenta posumnja na razvoj intersticijalne bolesti pluća, terapiju statinima treba odmah prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki podaci sugerišu da statini kao grupa lekova povećavaju koncentraciju glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od razvoja dijabetesa, što može dovesti do vrednosti hiperglikemije koja zahteva odgovarajuće lečenje. U odnosu na činjenicu da statini smanjuju vaskularni rizik, procenjeno je da to ne treba da bude razlog za prekid terapije. Kod pacijenata sa rizikom (glukoza našte 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički status i biohemijske parametre u skladu sa nacionalnim vodičima.

Pomoćne supstance

Lek Atoris sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima intolerancije na galaktozu, deficijencijom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne treba da uzimaju lek Atoris.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na atorvastatin pri istovremenoj primeni

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i predstavlja supstrat za transportne proteine, npr. hepatocitni transporter preuzimanja OATP1B1. Istovremena primena lekova koji inhibiraju CYP3A4 i transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i posledičnog povećanja rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primeni atorvastatina sa drugim lekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (videti odeljak 4.4).

CYP3A4 inhibitori

Pokazano je da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina (videti Tabelu 1 i informacije u nastavku teksta). Istovremenu primenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir i dr.) treba izbegavati, ukoliko je moguće. Ukoliko se istovremena primena ovih lekova sa atorvastatinom ne može izbeći, treba razmotriti primenu nižih početnih i maksimalnih doza atorvastatina i preporučuje se odgovorajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti Tabelu 1).

Umereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (videti Tabelu 1). Zabeležen je povećan rizik od miopatije kada se eritromicin primenjuje istovremeno sa statinima. Studije interakcije sa verapamilom i amjodaronom nisu rađene. I amjodaron i verapamil su poznati kao inhibitori CYP3A4 i istovremena primena sa atorvastatinom može dovesti do povećanja izloženosti atorvastatinu. Stoga treba razmotriti primenu nižih maksimalnih doza atorvastatina i preporučuje se odgovorajući klinički nadzor pacijenata kada se atorvastatin primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje kako pri započinjanju terapije, tako i nakon podešavanja doze inhibitora.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampin, kantaron) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija hepatocitnog transportera preuzimanja OATP1B1) preporučuje se istovremena primena rifampina i atorvastatina, jer ako je odložena primena atorvastatina posle primene rifampina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Efekat rifampina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, te stoga, ukoliko se istovremena primena ova dva leka ne može izbeći, stanje pacijenta treba pažljivo pratiti da bi se utvrdila efikasnost leka.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatinu (videti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije hepatocitnog transportera preuzimanja na koncentracije atorvastatina u hepatocitima. U slučaju da se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti leka (videti Tabelu 1).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan kod istovremene primene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, treba primeniti najniže doze atorvastatina kojima se postižu terapijski ciljevi i obezbediti odgovarajuće praćenje stanja pacijenata (videti odeljak 4.4).

Ezetimib

Upotreba ezetimiba kao monoterapije se dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan pri istovremenoj upotrebi ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenta.

Holestipol

Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi je bila niža (odnos koncentracije atorvastatina: 0,74) kada je holestipol primenjen istovremeno sa lekom Atoris. Međutim, efekti na lipide su bili veći kada su se Atoris i holestipol primenjivali istovremeno, nego kada su se primenjivali pojedinačno.

Fusidinska kiselina

Istovremena primena sistemskih oblika fusidinske kiseline i statina može povećati rizik od pojave miopatije, uključujući i rabdomiolizu. Još uvek nije poznat tačan mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamski, farmakokinetički ili njihova kombinacija). Kod pacijenata koji su primali kombinaciju ovih lekova prijavljivani su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtni ishod).

Ukoliko je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, potrebno je prekinuti terapiju atorvastatinom u toku trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Kolhicin

Iako studije interakcija između atorvastatina i kolhicina nisu sprovedene, zabeleženi su slučajevi miopatije prilikom istovremene primene atorvastatina sa kolhicinom, pa se preporučuje oprez prilikom propisivanja kombinacije ova dva leka.

Dejstvo atorvastatina na istovremeno primenjene lekove

Digoksin

Kada se primene višestruke doze digoksina i 10 mg atorvastatina istovremeno, koncentracije digoksina u plazmi u stanju ravnoteže se neznatno povećavaju. Pacijente koji primaju digoksin treba kontrolisati na odgovarajući način.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primena leka Atoris sa oralnim kontraceptivima povećava koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji kod pacijenata koji su primali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primena 80 mg atorvastatina dnevno je izazvala neznatno smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tokom prva četiri dana primene, a vrednosti su se vratile na normalu tokom 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su zabeleženi samo izuzetno retki klinički značajni slučajevi interakcija sa antikoagulansima, pre započinjanja terapije atorvastatinom, kao i periodično tokom terapije, treba odrediti protrombinsko vreme kod pacijenata koji su na terapiji antikoagulansima da bi se utvrdilo da ne dolazi do značajnih izmena protrombinskog vremena. Kada se uspostavi stabilno protrombinsko vreme, treba ga kontrolisati u intervalima koji se inače preporučuju pri primeni kumarinskih antikoagulanasa. Istu proceduru treba ponoviti i ukoliko se menja doza atorvastatina ili se prekida njegova primena. Primena atorvastatina kod pacijenata koji ne primaju kumarinske antikoagulanse nije dovedena u vezu sa krvarenjem niti promenama protrombinskog vremena.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija lekova sprovedene su samo kod odraslih ispitanika. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Treba uzeti u obzir prethodno navedene interakcije kod odraslih i upozorenja u odeljku 4.4.

Interakcije sa drugim lekovima

Tabela 1: Efekat istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg dvadesetog dana	9,4	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, ne sme se prekoračiti doza od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Telaprevir 750 mg na 8h tokom 10 dana	20 mg kao pojedinačna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/ ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	5,9	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ukoliko doze atorvastatina prelaze 20 mg, preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dana), od 4. do 18. dana, 30 min nakon primene atorvastatina	40 mg jednom dnevno tokom 4 dana	3,9	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ukoliko doze atorvastatina prelaze 40 mg, preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/ ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg kao pojedinačna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	2,3	
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta, 240 mL jednom dnevno *	40 mg kao pojedinačna doza	1,37	Ne preporučuje se istovremeni unos velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno tokom 28 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,51	Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta pri započinjanju terapije ili podešavanju doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg kao pojedinačna doza	1,33	Preporučuju se niže maksimalne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Amlodipin 10 mg kao pojedinačna doza	80 mg kao pojedinačna doza	1,18	Nema posebnih preporuka.

Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje	1,00	Nema posebnih preporuka.
Holestipol 10 g dva puta dnevno tokom 24 nedelja	40 mg jednom dnevno tokom 8 nedelja	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidi – suspenzija magnezijum i aluminijum hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno tokom 17 dana	10 mg jednom dnevno tokom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg tokom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istovremena primena)	40 mg kao pojedinačna doza	1,12	Ukoliko se uporedna primena ne može izbeći, preporučuje se istovremeno davanje atorvastatina sa rifampinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampin 600 mg jednom dnevno tokom 5 dana (odvojeno doziranje)	40 mg kao pojedinačna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,35	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,03	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	2,3	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata. Doza atorvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno tokom istovremene primene sa boceprevirom.

& Podaci pokazuju odnos primenjenih terapija (istovremena primena određenog leka i atorvastatina u odnosu na atorvastatin primenjen samostalno).

Videti odeljke 4.4 i 4.5 za podatke o kliničkom značaju.

* Sadrži jednu ili više komponenta koje su inhibitori CYP3A4 i može povećati koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta takođe je doveo do smanjenja PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (preko 1,2 litra dnevno u roku od 5 dana) povećavaju PIK atorvastatina 2,5 puta i PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatin i metaboliti) 1,3 puta.

**Odnos baziran na pojedinačnom uzorku koji je uzet 8-16 h nakon primene doze leka.

Tabela 2: Efekat atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno pimenjeni lek		
	Lek/Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno tokom 20 dana	1,15	Pacijente na terapiji digoksinom treba pratiti na odgovarajući način.
40 mg jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno tokom 2 meseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tokom 15 dana	* Fenazon 600 mg kao pojedinačna doza	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg kao pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.

10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno /ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

* Podaci pokazuju odnos primenjenih terapija (istovremena primena određenog leka i atorvastatina u odnosu na atorvastatin primenjen samostalno).

* Istovremena primena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili nedetektabilnan uticaj na klirens fenazona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u generativnom dobu

Žene u generativnom dobu treba da koriste adekvatne metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Lek Atoris je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Bezbednost primene atorvastatina u trudnoći nije ustanovljena. Ne postoje kontrolisane studije primene atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su retki izveštaji o kongenitalnim anomalijama nakon *intra utero* izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Terapija majke atorvastatinom može dovesti do smanjenja nivoa mevalonata, prekursora u biosintezi holesterola, kod fetusa. Pošto je ateroskleroza hroničan proces, prekid primene lekova za sniženje holesterola tokom trudnoće imao bi mali uticaj na dugoročni rizik koji je u vezi sa primarnim hiperholesterolemijama.

Iz tog razloga Atoris ne sme da se koristi kod žena koje su trudne, pokušavaju da zatrudne ili se sumnja na trudnoću. Terapiju lekom Atoris treba obustaviti tokom trudnoće ili dok se ne ustanovi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Kod pacova, plazma koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je slična onoj u mleku (videti odeljak 5.3). Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje su na terapiji lekom Atoris ne treba da doje decu (videti odeljak 4.3). Primena atorvastatina je kontraindikovana tokom peroida dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Atorvastatin nije imao uticaja na plodnost mužjaka i ženki u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Atoris ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Prema podacima iz placebo kontrolisanih kliničkih studija sa atorvastatinom koje su pratile 16066 pacijenata (8755 na leku Atoris i 7311 na placebo) na terapiji koja je prosečno trajala 53 nedelje, prekid terapije koji je povezan sa pojavom neželjenih dejstava zabeležen je kod 5,2% pacijenata koji su dobijali atorvastatin u odnosu na 4,0% pacijenata koji su dobijali placebo.

Sledeća tabela prikazuje profil neželjenih reakcija leka Atoris, zasnovan na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva u primeni leka.

Frekvencija ispoljavanja neželjenih reakcija definisana je na sledeći način: česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Česta: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retka: trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema

Česta: alergijske reakcije

Veoma retka: anafilaksa

Poremećaji metabolizma i ishrane

Česta: hiperglikemija

Povremena: hipoglikemija, povećanje telesne mase, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: noćne more, nesanica

Poremećaji nervnog sistema

Česta: glavobolja

Povremena: vrtoglavica, parestezija, hipoestezija, dizgeuzija, amnezija

Retka: periferna neuropatija

Poremećaji oka

Povremena: zamagljen vid

Retka: poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Povremena: tinitus

Veoma retka: gubitak sluha

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česta: bol u grkljanu i ždreću, epistaksa

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: konstipacija, flatulencija, dispepsija, nauzeja, dijareja

Povremena: povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, podrigivanje, pankreatitis

Hepatobilijarni poremećaji

Povremena: hepatitis

Retka: holestaza

Veoma retka: insuficijencija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremena: urtikarija, kožni osip, svrab, alopecija

Retka: angioneurotski edem, bulozni dermatitis (uključujući multiformni eritem, *Stevens-Jonson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Česta: mijalgija, artralgiya, bol u ekstremitetima, spazam mišića, otok zglobova, bol u leđima

Povremena: bol u vratu, slabost mišića

Retka: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendonopatija, ponekad komplikovana rupturom tetiva

Nepoznata učestalost: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (videti odeljak 4.4)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retka: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremena: osećaj slabosti, astenija, bol u grudima, periferni edem, zamor, pireksija

Ispitivanja

Česta: funkcionalni testovi koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, povišene vrednosti kreatin-kinaze u krvi

Povremena: pozitivan nalaz leukocita u urinu

Kod pacijenata koji su primali lek Atoris, kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze, javlja se povišeni nivo serumskih transaminaza. Ove promene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtevale prekid lečenja. Klinički značajno je povećanje transaminaza više od 3 puta u odnosu na normalne vrednosti i javljalo se kod 0,8% pacijenata koji su primali lek Atoris. Ovo povećanje je bilo dozno zavisno i reverzibilno kod svih pacijenata.

Povećanje serumske kreatin-kinaze (CK) više od 3 puta u odnosu na normalne vrednosti javljalo se kod 2,5% pacijenata koji su primali lek Atoris, slično kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze u kliničkim ispitivanjima. Povećanje veće od 10 puta u odnosu na normalne vrednosti javljalo se kod 0,4% pacijenata koji su primali lek Atoris (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 10 do 17 godina koji su bili na terapiji atorvastatinom imali su profil neželjenih reakcija koji je sličan kao kod pacijenata koji su primali placebo. Najčešće neželjene reakcije koje su primećene kod obe grupe, bez obzira na procenu uzroka, bile su infekcije. U trogodišnjoj studiji, na osnovu procene ukupnog sazrevanja i razvoja, procene stadijuma po *Tanneru*, kao i merenja telesne visine i mase, nije primećen klinički značajan uticaj leka na rast i seksualno sazrevanje. Profili bezbednosti i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata bili su slični poznatom bezbednosnom profilu kod odraslih.

Klinička baza podataka o bezbednosti sadrži bezbednosne podatke za 520 pedijatrijskih pacijenata koji su primali atorvastatin, među kojima je 7 pacijenata bilo uzrasta ispod 6 godina, 121 pacijenata uzrasta između 6 i 9 godina i 392 pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina. Na osnovu dostupnih podataka frekvencija, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija slična je kod dece i odraslih.

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su prilikom terapije sa nekim statinima:

- Poremećaj seksualne funkcije
- Depresija
- Retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno prilikom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4)
- Dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva odnosno odsustva faktora rizika (glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje lekom Atoris. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i po potrebi uvoditi suportivne mere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i serumski CK. S obzirom na visoki procenat vezivanja leka za proteine plazme, od hemodijalize se ne može očekivati da značajno poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida, inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC šifra: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima od kojeg zavisi brzina konverzije 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, jedan od prekursora sterola uključujući i holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri inkorporiraju u VLDL lipoproteine (*Very Low-Density Lipoprotein*) i oslobađaju se u plazmu kojom dalje odlaze u periferna tkiva. LDL lipoprotein se stvara iz VLDL-a i katabolizuje se prvenstveno preko receptora sa vrlo visokim afinitetom za LDL (LDL receptori).

Atorvastatin snižava nivoe holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu holesterola u jetri, kao i preko povećavanja broja hepatičkih LDL-receptora na površini ćelija, što omogućava povećano preuzimanje i katabolizam LDL čestica.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin prouzrokuje veliko i trajno povećanje aktivnosti LDL receptora povezano sa povoljnom promenom kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin efektivno smanjuje LDL kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kod populacije koja normalno ne reaguje na hipolipemijske lekove.

Pokazano je da atorvastatin snižava koncentraciju ukupnog holesterola (30%-46%), LDL-H (41%-61%), apolipoproteina B (34%-50%) i triglicerida (14%-33%) dok uslovljava varijabilno povećanje HDL-H i apolipoproteina A1 u studijama odgovora na dozu. Ovi rezultati su isti i kod pacijenata koji boluju od heterozigotne familijarne hiperholesterolemije, nefamilijarnih formi hiperholesterolemije i mešanih hiperlipidemija, uključujući i pacijente koji boluju od dijabetes melitusa tip 2.

Redukcija ukupnog holesterola, LDL-H i apolipoproteina B je pokazala da smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Osmonedeljna multicentrična, otvorena *compassionate use* studija sa opcijom faze produženja varijabilnog trajanja obuhvatila je 335 pacijenata, od kojih je 89 bolovalo od homozigotne familijarne hiperholesterolemije. Od ovih 89 pacijenata, srednji procenat sniženja LDL holesterola iznosio je približno 20%. Atorvastatin je primenjivan u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U studiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering*), dejstva intenzivne terapije snižavanja lipida primenom atorvastatina 80 mg i snižavanja lipida standardnog stepena primenom pravastatina 40 mg na koronarnu aterosklerozu, bili su procenjivani pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) tokom angiografije, kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca. U ovoj randomiziranoj, duplo-slepoj, multicentričnoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, IVUS je rađen na početku i posle 18 meseci kod 502 pacijenata. U atorvastatin grupi (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednji procent promene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterijum studije) u odnosu na kontrolu je bio - 0,4% (p=0,98) u atorvastatin grupi, a +2,7% (p=0,001) u pravastatin grupi (n=249). U poređenju sa

pravastatinom, efekat atorvastatina je bio statistički signifikantan ($p=0,02$). Efekat intenzivne terapije snižavanja lipida posmatrajući kardiovaskularne ciljeve (*endpoint*) (npr. potreba za revaskularizacijom, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarna smrtnost) nije bio proučavan u ovoj studiji.

U atorvastatin grupi, LDL-H je bio snižen do srednje vrednosti $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$) od kontrolne vrednosti $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$), dok je u pravastatin grupi LDL-H bio $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) od kontrolne vrednosti $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 26$) ($p<0,0001$). Atorvastatin je takođe signifikantno snizio ukupni holesterol za 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p<0,0001$), srednje vrednosti triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, $p<0,0009$) i srednje vrednosti apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22%, $p<0,0001$). Atorvastatin je povisio HDL-H za 2,9% (pravastatin za 5,6%, $p=NS$). Srednje sniženje nivoa C reaktivnog proteina (CRP) je 36,4% u grupi koja je primala atorvastatin 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. Zbog toga se ne mogu ekstrapolirati na niže dozne jačine.

Profili bezbednosti i podnošljivosti kod dve terapijske grupe su bili slični.

Efekat intenzivne terapije snižavanja lipida posmatrajući glavne kardiovaskularne ciljeve nije bio proučavan u ovoj studiji. Stoga, nije poznato u kojoj meri ovi rezultati odlikavaju klinički značaj primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL studiji (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), ispitivana je primena atorvastatina 80 mg kod 3086 pacijenata (atorvastatin $n=1538$, placebo $n=1548$) sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q talasa). Lečenje je započeto tokom akutne faze odmah nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 nedelja. Terapija atorvastatinom od 80 mg/dan je produžila vreme do pojave kombinovanih primarnih ciljeva studije, koji su bili definisani kao smrt usled bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ponovni srčani zastoj, ili angina pektoris sa dokazanom ishemijom miokarda koja zahteva hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% ($p=0,048$). Ovo je uglavnom bilo zbog smanjenja rizika od ponovne hospitalizacije za 26% usled angine pektoris sa dokazanom ishemijom miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni ciljevi studije nisu dostigli statistički značajne vrednosti (ukupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

Bezbedonosni profil atorvastatina u MIRACL studiji je bio sličan onom koji je opisan u poglavlju 4.8.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U randomiziranoj, duplo-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*), evaluiran je efekat atorvastatina na koronarnu bolest srca sa i bez smrtnog ishoda. Pacijenti su imali hipertenziju, bili su starosti 40-79 godina, bez prethodnih infarkta miokarda ili terapije angine pektoris, i sa nivoima ukupnog holesterola $\leq 6,5 \text{ mmol/L}$ (251 mg/dL). Osim toga, svi pacijenti su imali bar još 3 od sledećih faktora kardiovaskularnog rizika: muški pol, starost ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, anamneza koronarne bolesti srca kod rođaka prvog kolena, odnos ukupni holesterol/HDL-H > 6 , bolest perifernih arterija, hipertrofiju leve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične abnormalnosti u EKG-u, proteinuriju/albuminuriju. Nisu svi odabrani pacijenti procenjeni kao visokorizični za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

Pacijenti su lečeni antihipertenzivnom terapijom (ili amlodipinom ili atenololom) i raspoređeni da dobijaju ili 10 mg atorvastatina dnevno ($n=5168$) ili placebo ($n=5137$).

Efekat primene atorvastatina na apsolutno i relativno smanjenje rizika je bio:

Događaj	Relativno smanjenje rizika	Broj događaja (atorvastatin: placebo)	Apsolutno smanjenje rizika ¹	p-vrednost
Koronarna bolest sa smrtnim ishodom plus infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	36%	100 : 154	1,1%	0,0005
Ukupno kardiovaskularnih događaja i procedure revaskularizacije	20%	389 : 483	1,9%	0,0008
Ukupno koronarnih događaja	29%	178 : 247	1,4%	0,0006

¹ Zasnovano na razlici kod neobrađenih događaja koji su se javili tokom srednjeg perioda praćenja od 3,3 godine

Ukupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 prema 212, $p=0,17$ i 74 prema 82, $p=0,51$). U podgrupi koja je analizirala pol (81% muškaraca, 19% žena), pozitivan efekat atorvastatina je uočen kod muškaraca ali ne i kod žena, verovatno zbog niske frekvencije događaja u ženskoj podgrupi. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet je numerički bio veći kod ženskih pacijenata (38 prema 30 i 17 prema 12), ali ovo nije bilo statistički značajno. Postojala je statistički značajna interakcija početne terapije antihipertenzivima. Primarni cilj studije (koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom plus infarkt miokarda bez smrtnog ishoda) je značajno bio redukovano atorvastatinom u grupi pacijenata koji su primali amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ali ne i u grupi koja je primala atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Efekat atorvastatina je proučavan i u randomiziranoj, duplo-slepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), gde je ispitivano dejstvo atorvastatina na kardiovaskularne bolesti sa ili bez smrtnog ishoda kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 starosti 40-75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti, sa LDL-H $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) i TG $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL). Pored toga, svi pacijenti su imali bar još jedan od sledećih faktora rizika: hipertenzija, aktivno pušenje, retinopatija, mikroalbuminurija ili makroalbuminurija.

U ovoj studiji pacijenti su bili lečeni ili atorvastatinom 10 mg dnevno ($n=1428$) ili placebo (n=1410), a prosečna dužina praćenja je bila 3,9 godina.

Efekat primene atorvastatina na apolutno i relativno smanjenje rizika je bio:

Događaj	Relativno smanjenje rizika	Broj događaja (atorvastatin : placebo)	Apsolutno smanjenje rizika ¹	p-vrednost
Glavni kardiovaskularni događaji: AIM sa i bez smrtnog ishoda, bezbolni IM, naprasna srčana smrt, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, šlog	37%	83 : 127	3,2%	0,0010
IM (AIM sa i bez smrtnog ishoda, bezbolni IM)	42%	38 : 64	1,9%	0,0070
Moždani udar (sa i bez smrtnog ishoda)	48%	21 : 39	1,3%	0,0163

¹ Zasnovano na razlici kod neobrađenih događaja koji su se javili tokom srednjeg perioda praćenja od 3,9 godina

AIM = akutni infarkt miokarda, CABG = bajpas koronarne arterije graftom, IM = infarkt miokarda, PTCA = perkutana transluminalna angioplastika.

Nije bilo dokaza da na terapijski efekat kod pacijenata utiču pol, starost ili kontrolni nivoi LDL-H. Relativno smanjenje rizika od smrtnog ishoda je uočeno što se tiče stope smrtnosti (82 smrtna slučaja u placebo grupi prema 61 smrtnih slučajeva u atorvastatin grupi, $p=0,0592$).

Povratni moždani udari

U SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) studiji prevencije moždanih udara agresivnim smanjenjem nivoa holesterola ispitivan je efekat 80 mg atorvastatina dnevno ili placebo kod 4731 pacijenta, koji su u poslednjih 6 meseci imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad, i nisu bolovali od koronarnih srčanih oboljenja. Pacijenti, 60% muškog pola, uzrasta od 21 do 92 godine (srednji uzrast 63 godine) imali su prosečne osnovne vrednosti LDL-a 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Tokom terapije atorvastatinom srednja vrednost LDL-H iznosila je 73 mg/dL (1,9 mmol/L), a tokom terapije placebo 129 mg/dL (3,3 mmol/L). Medijana praćenja iznosila je 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg smanjuje rizik od moždanih udara sa i bez smrtnog ishoda (primarni cilj) 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 podešavanja za početne faktore) u odnosu na placebo. Stopa smrtnosti usled svih uzroka je bila 9,1% (216/2365) u atorvastatin grupi dok je u placebo grupi bila 8,9% (211/2366).

U *post hoc* analizi, 80 mg atorvastatina smanjuje incidenciju ishemijskih udara (218/2365, 9,2% prema 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) i povećava incidenciju hemoragijskih udara (55/2365, 2,3% prema 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) u odnosu na placebo.

- Rizik od nastanka hemoragijskih moždanih udara bio je veći kod pacijenata koji su uključeni u studiju sa preležanim hemoragijskim moždanim udarom (7/45 za atorvastatin grupu prema 2/48 za placebo grupu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) a rizik od nastanka ishemijskih moždanih udara je bio isti između grupa (3/45 za atorvastatin prema 2/48 za placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Rizik od nastanka hemoragijskih moždanih udara bio je veći kod pacijenata koji su uključeni u studiju sa preležanim lakunarnim infarktom (20/708 za atorvastatin grupu prema 4/701 za placebo grupu; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara je takođe bio manji kod ovih pacijenata (79/708 za atorvastatin grupu prema 102/701 za placebo grupu; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Moguće je da ukupni rizik od pojave moždanog udara raste kod pacijenata sa preležanim lakunarnim infarktom, koji primaju atorvastatin 80 mg dnevno.

Ukupni mortalitet je bio 15,6% (7/45) u atorvastatin grupi prema 10,4% (5/48) u podgrupi pacijenata sa već preležanim hemoragijskim moždanim udarom. Ukupna stopa smrtnosti je bila 10,9% (77/708) za atorvastatin grupu u odnosu na 9,1% (64/701) u podgrupi pacijenata sa već preležanim lakunarnim infarktom.

Pedijatrijska populacija

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

Osmonedeljno, otvoreno ispitivanje u cilju procene farmakokinetike, farmakodinamike i bezbednosti i podnošljivosti atorvastatina sprovedeno je kod dece i adolescenata sa genetski potvrđenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i kontrolnim vrednostima LDL holesterola (LDL-H) ≥ 4 mmol/L. Bilo je uključeno ukupno 39 dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina. Kohortu A činilo je 15 dece, uzrasta od 6 do 12 godina u stadijumu 1 po *Tanneru*. Kohortu B činilo je 24 deteta, uzrasta od 10 do 17 godina u stadijumu ≥ 2 po *Tanneru*.

Početna doza atorvastatina iznosila je 5 mg dnevno u obliku tablete za žvakanje u kohorti A i 10 mg dnevno u obliku tablete u kohorti B. Dupliranje doze atorvastatina bilo je dozvoljeno ukoliko ispitanik ne dostigne ciljnu vrednost LDL-H od $< 3,35$ mmol/L u četvrtoj nedelji i ukoliko se atorvastatin dobro podnosi.

Srednje vrednosti LDL-H, ukupnog holesterola, VLDL-H i apolipoproteina B smanjile su se do druge nedelje kod svih ispitanika. Kod ispitanika čija je doza duplirana zabeležena su dodatna smanjenja vrednosti parametara najranije nakon 2 nedelje, prilikom prvog pregleda nakon povećanja doze. Srednja vrednost smanjenja lipidnih parametara u procentima bila je slična u obe kohorte, nezavisno od toga da li su ispitanici nastavili da primaju svoju početnu dozu ili im je početna doza udvostručena. U proseku, 8. nedelje, promena

LDL-H i ukupnog holesterola u procentima u odnosu na početnu vrednost iznosila je, redom, 40% i 30%, u rasponu doza.

U drugoj otvorenoj studiji sa jednom grupom ispitanika, bilo je uključeno ukupno 271 dece muškog i ženskog pola sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, uzrasta od 6 do 15 godina. Ispitanici su primali atorvastatin u trajanju do tri godine. Za uključivanje u studiju bilo je potrebno da pacijenti imaju potvrđenu heterozigotnu familijarnu hiperholesterolemiju i vrednost LDL-H ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg/dL). Studija je uključivala 139 dece u stadijumu 1 po *Tanneru* (uzrasta od 6 do 10 godina). Kod dece mlađe od 10 godina doziranje atorvastatina (jednom dnevno) je otpočeto sa 5 mg (tablete za žvakanje). Kod dece uzrasta 10 godina i starijih, početno doziranje atorvastatina je bilo 10 mg (jednom dnevno). Kod sve dece dozu je bilo moguće titrirati ka većim dozama, kako bi se dostigle ciljne vrednosti LDL-H $< 3,35$ mmol/L. Kod dece uzrasta od 6 do 9 godina procenjena srednja doza bila je 19,6 mg, a kod dece uzrasta 10 godina i starijih 23,9 mg.

Srednja vrednost LDL-H (+/- SD) bila je 6,12 (1,26) mmol/L odnosno približno 233 (48) mg/dL. Za finalne rezultate videti Tabelu 3.

Kod pedijatrijskih ispitanika i adolescenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom koji su primali atorvastatin u toku trogodišnje studije, dobijeni podaci su potvrdili odsustvo efekta leka na parametre rasta i razvoja (npr. telesna visina, telesna masa, BMI, stadijum po *Tanneru*, procena istraživača ukupnog sazrevanja i razvoja). U toku vizite nije bio primećen efekat leka na telesnu visinu, telesnu masu i BMI, prema uzrastu ili polu na osnovu procene istraživača.

Tabela 3: Efekat atorvastatina na smanjenje lipida kod adolescenata muškog i ženskog pola sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (mmol/L)

Vreme od pocetka studije	N	Ukupni holesterol (S.D.)	LDL-H (S.D.)	HDL-H (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) [#]
Početak studije	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. mesec	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. mesec/završetak	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

LDL-H = holesterol niske gustine (eng. *low density cholesterol*); HDL-H = holesterol velike gustine (eng. *high density cholesterol*); TG = trigliceridi; Apo B = apolipoprotein B;
 "36. mesec/završetak" podrazumeva podatke finalne vizite kod ispitanika koji su prekinuli učešće u studiji pre predviđenih 36 meseci trajanja studije, kao i podatke dobijene u 36. mesecu kod ispitanika koji su učestvovali u studiji do kraja;
 * N u 30. mesecu za ovaj parametar bio je 207; ** N na početku studije za ovaj parametar bio je 270; *** N u 36. meseci/završetak za ovaj parametar bio je 243; [#] g/L za Apo B.

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

U duplo slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju praćenom otvorenom fazom, 187 dečaka i postmenarhalnih devojčica uzrasta od 10 do 17 godina (srednja vrednost godina starosti iznosila je 14,1 godinu) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (FH) ili teškom hiperholesterolemijom, randomizovano je u grupu koja je primala atorvastatin (n=140) i grupu koja je primala placebo (n=47) tokom 26 nedelja, a zatim su svi primali atorvastatin tokom 26 nedelja. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg tokom prve 4 nedelje, a zatim je povećana do 20 mg ukoliko je nivo LDL-H bio veći od 3,36 mmol/L. Atorvastatin je značajno smanjio nivo ukupnog holesterola, LDL-H, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tokom dvostruko slepe faze u trajanju od 26 nedelja. Srednja vrednost LDL-H koja je postignuta iznosila je 3,38 mmol/L (raspon: 1,81 – 6,26 mmol/L) u grupi koja je primala atorvastatin u poređenju sa 5,91 mmol/L (raspon: 3,93 – 9,96 mmol/L) u placebo grupi tokom duplo slepe faze u trajanju od 26 nedelja.

Dodatno pedijatrijsko ispitivanje atorvastatina u poređenju sa holestipolom kod pacijenata sa hiperholesterolemijom uzrasta od 10 do 18 godina pokazalo je da je atorvastatin (N=25) doveo do značajnog smanjenja vrednosti LDL-H nakon 26 nedelja ($p < 0,05$) u poređenju sa holestipolom (N=31).

Compassionate use ispitivanje kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom (uključujući homozigotnu hiperholesterolemiju) sprovedeno je na 46 pedijatrijskih pacijenata koji su lečeni atorvastatinom u dozi koja je povećavana do odgovora (neki ispitanici dobijali su 80 mg atorvastatina dnevno). Ispitivanje je trajalo 3 godine: LDL-holesterol je smanjen za 36%.

Nije utvrđena dugoročna efikasnost terapije atorvastatinom u detinjstvu u pogledu smanjenja morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja atorvastatina kod dece uzrasta od 0 do manje od 6 godina u terapiji heterozigotne hiperholesterolemije, kao i kod dece uzrasta od 0 do manje od 18 godina u terapiji homozigotne familijarne hiperholesterolemije, kombinovane (mešovite) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Atorvastatin se brzo resorbuje posle oralne primene; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže posle 1-2 sata. Step en resorpcije i koncentracije atorvastatina u plazmi se povećavaju srazmerno povećanju doze atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina iz film tableta je 95% do 99% u odnosu na bioraspoloživost rastvora za oralnu primenu. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti za HMG CoA reduktazu je 30%. Mala sistemska raspoloživost se pripisuje presistemskom klirensu u sluznici gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu u jetri pri prvom prolazu.

Distribucija

Srednji volumen distribucije za atorvastatin je oko 381 litar. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan za proteine plazme.

Biotransformacija

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 do orto- i parahidroksi-derivata i raznih produkata beta-oksidacije. Pored ovih puteva ovi proizvodi se dalje metabolišu glukuronidacijom. *In vitro* inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksi-derivatima je ekvivalentna inhibiciji atorvastatinom. Oko 70% cirkulišuće inhibitorne aktivnosti za HMG- CoA reduktazu se pripisuje aktivnim metabolitima.

Eliminacija

Atorvastatin se eliminiše primarno preko žuči posle hepatičkog i/ili ekstrahepatičkog metabolizma; međutim, izgleda da lek ne podleže značajno enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvreme eliminacije atorvastatina kod čoveka je oko 14 sati, ali je poluvreme inhibitorne aktivnosti za HMG CoA reduktazu 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su više kod zdravih starijih osoba nego kod mladih odraslih osoba dok su efekti na lipide bili slični kao i kod mlađe populacije pacijenata.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom, osmonedeljnom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti sa stadijumom 1 po *Tanneru* (N=15) i stadijumom ≥ 2 po *Tanneru* (N=24) (uzrasta od 6 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i kontrolnim vrednostima LDL-H od ≥ 4 mmol/L lečeni su, redom, tabletama za

žvakanje sa 5 ili 10 mg atorvastatina ili film tabletama sa 10 ili 20 mg atorvastatina, jednom dnevno. Telesna masa je bila jedina značajna kovarijansa u farmakokinetičkom modelu populacije koja je primala atorvastatin. Prividni oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onom zabeleženom kod odraslih, nakon alometrijskog prilagođavanja prema telesnoj masi. Dosledno smanjenje vrednosti LDL-H i ukupnog holesterola zabeleženo je u rasponu doza atorvastatina i o-hidroksiatorvastatina.

Pol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi kod žena se razlikuju (za oko 20% je viša C_{max} i za 10% manja PIK) u odnosu na muškarce. Međutim, nije bilo klinički značajnih razlika u dejstvu na lipide između muškaraca i žena.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolest bubrega nema uticaja na koncentracije atorvastatina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi, kao ni na njihove efekte na lipide.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su značajno povišene (oko 16 puta C_{max} i 11 puta PIK) kod pacijenata sa hroničnom alkoholnom bolešću jetre (*Child-Pugh B*).

SLCO1B1 polimorfizam

OATP1B1 transportni protein učestvuje u preuzimanju svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, od strane ćelija jetre. Kod pacijenata sa prisutnim polimorfizmom SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rhabdomiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženošću (PIK) atorvastatinu u odnosu na osobe koje nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Kod ovih pacijenata je takođe moguće genetsko oštećenje hepatičkog preuzimanja atorvastatina. Moguće posledice po efikasnost nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Atorvastatin nije ispoljio mutageni i klastogeni potencijal u četiri testa *in vitro*, i u jednom *in vivo* modelu. Atorvastatin nije bio kancerogen kod pacova, ali su visoke doze kod miševa (koje dovode do 6-11 puta povećane vrednosti PIK_{0-24} u odnosu na vrednosti koje se postižu kod ljudi nakon primene najviše preporučene doze) dovele do pojave hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki.

Dokazi iz eksperimentalnih studija na životinjama ukazuju da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu uticati na razvoj embriona ili fetusa. Atorvastatin nije imao uticaja na fertilitet i nije bio teratogen kod pacova, kunića i pasa. Ipak, toksičnost na fetus uočena je kod pacova i kunića pri primeni doza koje su bile toksične za majku. Kod mladunaca pacova primećen je odloženi razvoj i smanjeno postnatalno preživljavanje pri izlaganju gravidnih ženki visokim dozama atorvastatina. Postoji dokaz o prolasku kroz placentu kod pacova. Koncentracije atorvastatina u plazmi kod pacova slične su koncentracijama u mleku. Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mleku kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete za 10 mg i 20 mg:

laktoza, monohidrat,
celuloza, mikrokristalna,
kroskarmeloza-natrijum,
povidon,
natrijum-laurilsulfat,
magnezijum-stearat,
kalcijum-karbonat.

Omotač tablete za 10 mg i 20 mg:

Opadry II HP White 85F28751 se sastoji od:
polivinilalkohol,
titan-dioksid (E171),
makrogol 3000,
talk.

Jezgro tablete za 40 mg:

laktoza, monohidrat,
kalcijum-karbonat,
celuloza, mikrokristalna,
kroskarmeloza-natrijum,
krospovidon,
povidon,
natrijum-laurilsulfat,
magnezijum-stearat.

Omotač tablete za 40 mg:

Opadry White Y-1-7000, se sastoji od:
hipromeloza,
titan-dioksid (E171),
makrogol 400.

Jezgro tablete za 30 mg, 60 mg, 80 mg:

laktoza, monohidrat,
celuloza, mikrokristalna,
hidroksipropilceluloza,
kroskarmeloza-natrijum,
krospovidon, tip A,
polisorbat 80,
natrijum-hidroksid,
magnezijum-stearat.

Omotač tablete za 30 mg, 60 mg, 80 mg:

Opadry II HP White 85F28751 se sastoji od:
polivinilalkohol,
titan-dioksid (E171),
makrogol 3000,
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

10 mg, 20 mg, 40 mg film tablete:

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

30 mg, 60 mg, 80 mg film tablete:

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani OPA/Al/PVC//Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd.

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 10 mg: 515-01-02479-15-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 20 mg: 515-01-02480-15-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 40 mg: 515-01-03563-16-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 30 mg: 515-01-04605-17-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 60 mg: 515-01-04606-17-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris film tablete 30 x 80 mg: 515-01-04607-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 10 mg film tablete: 15.08.2005.

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 20 mg film tablete: 15.08.2005.

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 40 mg film tablete: 05.04.2006.

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 30 mg film tablete: 14.02.2013.

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 60 mg film tablete: 14.02.2013.

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 80 mg film tablete: 14.02.2013.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 10 mg film tablete: 01.03.2016.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 20 mg film tablete: 01.03.2016.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 40 mg film tablete: 25.07.2017.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 30 mg film tablete: 27.08.2018.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 60 mg film tablete: 27.08.2018.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Atoris 80 mg film tablete: 27.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2018.