

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

Atoris, 10 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Atoris, 20 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Atoris, 30 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 30 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Atoris, 40 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Atoris, 60 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 60 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijuma).
Atoris, 80 mg, film tablete: 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 350,49 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.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Lek Atoris je indikovao kao dodatak dijeti za smanjenje povišene koncentracije 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.

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

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

Prevenција kardiovaskularnih događaja kod odraslih pacijenata sa velikim 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 smanjenje koncentracije holesterola. Pacijent treba da ostane na dijeti za smanjenje koncentracije holesterola tokom terapije lekom Atoris.

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

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Prilagođavanje 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 doze od 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 smanjenje koncentracije 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 koncentracije LDL-holesterola prema najnovijim preporukama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje 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 kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sa drugim lekovima

Kod pacijenata koji istovremeno sa atorvastatinom uzimaju antivirusne lekove elbasvir/grazoprevir, koji se koriste u terapiji hepatitisa C, ili letermovir, koji se koristi u profilaksi infekcije izazvane citomegalovirusom, doza atorvastatina ne bi trebalo da bude veća od 20 mg/dan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Primena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji letermovirom i ciklosporinom (videti odeljke 4.4 i 4.5).

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 indikovani 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

Lek Atoris je kontraindikovani kod pacijenata:

- koji imaju preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili neobjašnjive trajno povećane vrednosti transaminaza u serumu iznad trostruke vrednosti gornje granice normale;
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste adekvatne metode kontracepcije (videti odeljak 4.6);
- koji su na terapiji kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir, lekovima protiv hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre

Funkciju jetre treba kontrolisati pre početka terapije, a kasnije periodično. Pacijenti kod kojih se javi 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 povećane 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).

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

Prevenција moždanog udara primenom agresivne terapije smanjenja koncentracije holesterola (SPARCL)

Post hoc analiza podtipova moždanog udara kod pacijenata bez oboljenja srca (engl. *coronary heart disease* (CHD)), koji su nedavno imali moždani udar ili TIA (tranzitorni ishemijski atak), otkrila je veću incidencu hemoragijskih moždanih udara kod grupe koja je primala atorvastatin 80 mg u odnosu na placebo. Povećan

rizik je posebno primećen kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku studije. Za pacijente sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom 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 povećanjem 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 imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije tokom ili nakon terapije nekim statinima. Kliničke karakteristike imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije su perzistentna slabost proksimalnih mišića i povećane vrednosti kreatin kinaze u serumu, koje se održavaju i posle prekida terapije statinima, prisustvom anti-HMG-CoA reduktaza antitela i poboljšavaju se primenom imunosupresivne terapije.

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 pacijenata (starijih od 70 godina), neophodno je razmotriti potrebu za određivanjem vrednosti 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 povećane (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) pre početka terapije, lečenje atorvastatinom ne treba započinjati.

Određivanje vrednosti kreatin-kinaze (CK)

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili u prisustvu drugih faktora koji dovode do povećanja vrednosti CK, što može otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko su vrednosti CK znatno povećane (> 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 opštom slabošću ili povišenom telesnom temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi pojave tokom primene atorvastatina, treba odrediti vrednosti CK. Ukoliko su ove vrednosti značajno povećane (> 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 povećane ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti, treba razmotriti prekid lečenja.
- Ukoliko simptomi nestanu i CK vrednosti se vrate 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 vrednosti 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 rhabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir i dr.). Rizik od miopatije može biti povećan i kod istovremene primene gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lekova u terapiji hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, nijacina ili ezetimiba. Ukoliko je moguće, treba razmotriti primenu terapije drugim lekovima (koje nemaju interakcije sa atorvastatinom) umesto ovih lekova.

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 CYP3A4 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 primali kombinaciju statina i fusidinske kiseline prijavljivani su slučajevi rhabdomiolize (uključujući i smrtni ishod) (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko osete neki od simptoma mišićne slabosti, bola ili osetljivosti.

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 medicinskim 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 našće 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.

Miastenija gravis

U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini izazivaju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili očnu miasteniju (videti odeljak 4.8). Upotrebu leka Atordapin treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili neki drugi statin (ponovo) primenjen.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek Atoris sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim

nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na atorvastatin pri istovremenoj primeni

Atorvastatin se metaboliše putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i predstavlja supstrat hepatičkih transportera, polipeptida za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe prepoznat i kao supstrat efleksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina (videti odeljak 5.2). 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 odeljke 4.3 i 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, neki antivirusni lekovi koji se koriste u terapiji HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) 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 manjih 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). Primećen 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. Zbog toga treba razmotriti primenu manjih 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 prilagođavanja doze inhibitora.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, kantarion) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija hepatocitnog transportera preuzimanja OATP1B1) preporučuje se istovremena primena rifampicina i atorvastatina, jer ako je odložena primena atorvastatina nakon primene rifampicina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Uticaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, zbog toga, 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 mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatinu. Oba, i ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina uključenih u odlaganje atorvastatina, npr. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, što dovodi do povećane 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).

Primena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji uzimaju letermovir u kombinaciji sa ciklosporinom (videti odeljke 4.4 i 4.5).

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 najmanje 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 neželjenim dejstvima 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 manja (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 antikoagulantima, pre započinjanja terapije atorvastatinom, kao i periodično tokom ranih faza terapije, treba odrediti protrombinsko vreme kod pacijenata koji su na terapiji kumarinskim antikoagulantima 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 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: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, tokom 7 dana	10 mg jednom dnevno, tokom 7 dana	8,3	Istovremena primena sa lekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
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 8 h 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 manje doze održavanja atorvastatina. Ukoliko su doze atorvastatina veće od 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 manje doze održavanja atorvastatina. Ukoliko su doze atorvastatina veće od 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	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ grazoprevir 200 mg jednom dnevno, tokom 13 dana	10 mg kao pojedinačna doza	1,95	Ne treba prekoračiti dnevnu dozu atorvastatina od 20 mg tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg kao pojedinačna doza	3,29	Ne treba prekoračiti dnevnu dozu atorvastatina od 20 mg tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže letermovir.
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 prilagođavanju doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg kao pojedinačna doza	1,33	Preporučuju se manje 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.
Rifampicin 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 rifampicinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampicin 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 manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,03	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	2,3	Preporučuju se manje 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 komponenata 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: Uticaj 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 mikrograma	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 nedetektabilan uticaj na klirens fenazona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju 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. Nisu sprovedena kontrolisana klinička ispitivanja 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 atorvastatinom u trudnoći može dovesti do smanjenja koncentracije mevalonata, prekursora u biosintezi holesterola, kod fetusa. Pošto je ateroskleroza hroničan proces, prekid primene lekova za smanjenje koncentracije holesterola tokom trudnoće imao bi mali uticaj na dugoročni rizik koji je u vezi sa primarnim hiperholesterolemijama.

Iz tog razloga lek 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, koncentracija atorvastatina u plazmi 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 perioda 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 placebom kontrolisanih kliničkih studija sa atorvastatinom koje su uključivale 16066 pacijenata (8755 je dobijalo lek Atoris i 7311 dobijalo placebo) na terapiji koja je prosečno trajala 53 nedelje, prekid terapije koji je povezan sa pojavom neželjenih dejstava prijavljen je kod 5,2% pacijenata koji su dobijali atorvastatin u odnosu na 4,0% pacijenata koji su dobijali placebo.

U sledećoj tabeli prikazan je profil neželjenih reakcija leka Atoris, zasnovan na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva u primeni leka.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija definisana je na sledeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema

Često: alergijske reakcije

Veoma retko: anafilaksa

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: hiperglikemija

Povremeno: hipoglikemija, povećanje telesne mase, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: noćne more, nesanica

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Povremeno: vrtoglavica, parestezija, hipoestezija, dizgeuzija, amnezija

Retko: periferna neuropatija

Nepoznata učestalost: miastenija gravis

Poremećaji oka

Povremeno: zamućen vid

Retko: poremećaji vida

Nepoznata učestalost: očna miastenija

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: tinitus

Veoma retko: gubitak sluha

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: bol u grkljanu i ždreću, epistaksa

Gastrointestinalni poremećaji

Često: konstipacija, flatulencija, dispepsija, nauzeja, dijareja

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

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: hepatitis

Retko: holestaza

Veoma retko: insuficijencija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: urtikarija, osip na koži, svrab, alopecija

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

Povremeno: bol u vratu, slabost mišića

Retko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendonopatija, ponekad komplikovana rupturom tetiva

Veoma retko: sindrom sličan lupusu

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

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

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

Ispitivanja

Često: funkcionalni testovi koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, povećane vrednosti kreatin kinaze u krvi

Povremeno: pozitivan nalaz leukocita u urinu

Kod pacijenata koji su primali lek Atoris, kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, javlja se povećana vrednost transaminaza u serumu. Ove promene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtevale prekid lečenja. Klinički značajno je povećanje vrednosti 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 vrednosti 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 *Tanner*-u, 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, učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija slični su 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, povećana koncentracija 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 lipide u serumu (hipolipemici); 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 (engl. *Very Low-Density Lipoprotein*, VLDL) 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 smanjuje koncentracije holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG CoA reduktazu i sintezu holesterola u jetri, kao i preko povećavanja broja hepatičkih LDL-receptora na površini ćelijske membrane, 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 smanjuje 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 smanjenja koncentracije LDL holesterola iznosio je približno 20%. Atorvastatin je primenjivan u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U studiji REVERSAL (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*), dejstva intenzivne terapije smanjivanja koncentracije lipida primenom atorvastatina 80 mg i smanjivanja koncentracije 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, dvostruko 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 procenat promene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterijum studije) u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p = 0,98) u atorvastatin grupi, a +2,7% (p = 0,001) u pravastatin grupi (n = 249). U poređenju sa pravastatinom, uticaj atorvastatina je bio statistički signifikantan (p = 0,02). Uticaj intenzivne terapije smanjivanja koncentracije lipida posmatrajući kardiovaskularne parametre praćenja (*endpoint*) (npr. potreba za revaskularizacijom, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarna smrtnost) nije bio proučavan u ovoj studiji.

U grupi koja je primala atorvastatin, LDL-H je bio smanjen do srednje vrednosti 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) u odnosu na početnu vrednost 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28), dok je u pravastatin grupi LDL-H bio smanjen do srednje vrednosti 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) u odnosu na početnu vrednost 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je takođe značajno smanjio srednju vrednost ukupnog holesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), srednju vrednost triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009) i srednju vrednost apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22%, p < 0,0001). Atorvastatin je povećao srednju vrednost HDL-H za 2,9% (pravastatin za 5,6%, p = nije značajno). Srednje smanjenje vrednosti 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 manje dozne jačine.

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

Uticaj intenzivne terapije smanjivanja koncentracije lipida posmatrajući glavne kardiovaskularne parametre praćenja nije bio proučavan u ovoj studiji. Zbog toga, nije poznato u kojoj meri ovi rezultati odlikavaju klinički značaj primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL studiji (engl. *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 parametara praćenja, koji su bili definisani kao smrtni ishod usled bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ponovni srčani zastoje, ili angina pectoris 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 pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda (p = 0,018). Ostali sekundarni parametri

praćenja 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, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji ASCOT-LLA (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*), evaluiran je uticaj atorvastatina na koronarnu bolest srca sa i bez smrtnog ishoda. Pacijenti su imali hipertenziju, bili su starosti od 40 do 79 godina, bez prethodnih infarkta miokarda ili terapije angine pektoris, i sa koncentracijama ukupnog holesterola $\leq 6,5$ 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 krvnih sudova, 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).

Uticaj 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 uticaj 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 parametar praćenja 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).

Uticaj atorvastatina je proučavan i u randomiziranoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji CARDS (engl. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), gde je ispitivano dejstvo atorvastatina na kardiovaskularne bolesti sa ili bez smrtnog ishoda kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 starosti od 40 do 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.

Uticaj primene atorvastatina na apsolutno 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 prećenja 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 početne koncentracije LDL-H. Relativno smanjenje rizika od smrtnog ishoda je uočeno što se tiče stope smrtnosti (82 smrtna ishoda u placebo grupi prema 61 smrtnih ishoda u atorvastatin grupi, $p = 0,0592$).

Ponovljeni moždani udar

U SPARCL (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) studiji prevencije moždanih udara agresivnim smanjenjem koncentracije 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 parametar praćenja) 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 prethodnim 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 ($\text{LDL-H} \geq 4 \text{ mmol/L}$). 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 $<3,35 \text{ mmol/L}$ u četvrtoj nedelji i ukoliko se atorvastatin dobro podnosi.

Srednje koncentracija 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 koncentracije LDL-H $\geq 4 \text{ mmol/L}$ (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 koncentracije LDL-H $<3,35 \text{ mmol/L}$. 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 koncentracija LDL-H ($\pm$ 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: Uticaj atorvastatina na smanjenje koncentracije 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 dvostruko slepom, placebom 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 koncentracija LDL-H bio veći od 3,36 mmol/L. Atorvastatin je značajno smanjio koncentracije 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 dvostruko 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 koncentracije 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 sluzokoži 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.

Atorvastatin je supstrat hepatičkih transportera, organski anjon-transportni polipeptid transporter 1B1

(OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je identifikovan i kao supstrat efluksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su veće kod zdravih starijih pacijenata 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 koncentracije 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 veća $C_{\max}$ 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 povećane (oko 16 puta $C_{\max}$ i 11 puta PIK) kod pacijenata sa hroničnom alkoholnom bolešću jetre (engl. *Child-Pugh B*).

SLC1B1 polimorfizam

OATP1B1 transportni protein učestvuje u preuzimanju svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, od strane ćelija jetre. Kod pacijenata sa prisutnim polimorfizmom SLC1B1 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 (SLC1B1 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 najveće 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 plodnost 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 velikim 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

Atoris, 10 mg, film tablete,

Atoris, 20 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

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

Film (obloga) tablete:

Opadry II HP White 85F28751 se sastoji od:

polivinilalkohol;
titan-dioksid (E171);
makrogol 3000;
talk.

Atoris, 40 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

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

Film (obloga) tablete:

Opadry White Y-1-7000, se sastoji od:

hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
makrogol 400.

Atoris, 30 mg, film tablete,

Atoris, 60 mg, film tablete,

Atoris, 80 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
hidroksipropilceluloza;
kroskarmeloza-natrijum;
krospovidon (tip A);

polisorbat 80;
natrijum-hidroksid;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

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

Atoris, 10 mg, film tablete,
Atoris, 20 mg, film tablete,
Atoris, 40 mg, film tablete:
Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Atoris, 30 mg, film tablete,
Atoris, 60 mg, film tablete,
Atoris, 80 mg, film tablete:
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 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, Juriša Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole za stavljanje leka u promet:

Atoris, film tablete, 30 x 10 mg: 515-01-04223-20-001
Atoris, film tablete, 30 x 20 mg: 515-01-04224-20-001
Atoris, film tablete, 30 x 40 mg: 515-01-00344-22-001
Atoris, film tablete, 30 x 30 mg: 000457266 2023

Atoris, film tablete, 30 x 60 mg: 000457221 2023
Atoris, film tablete, 30 x 80 mg: 000457222 2023

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

Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet:

Atoris, 10 mg, film tablete: 15.08.2005.
Atoris, 20 mg, film tablete: 15.08.2005.
Atoris, 40 mg, film tablete: 05.04.2006.
Atoris, 30 mg, film tablete: 14.02.2013.
Atoris, 60 mg, film tablete: 14.02.2013.
Atoris, 80 mg, film tablete: 14.02.2013.

Datum poslednje obnove dozvole za stavljanje leka u promet:

Atoris, 10 mg, film tablete: 30.06.2021.
Atoris, 20 mg, film tablete: 30.06.2021.
Atoris, 40 mg, film tablete: 12.01.2023.
Atoris, 30 mg, film tablete: 17.05.2024.
Atoris, 60 mg, film tablete: 17.05.2024.
Atoris, 80 mg, film tablete: 17.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.