

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atolip[®], 10 mg, film tablete

Atolip[®], 20 mg, film tablete

INN: atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atolip, 10 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatin-kalcijuma.

Atolip, 20 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatin-kalcijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Atolip, 10 mg, film tablete: bele, ovalne, bikonveksne film tablete.

Atolip, 20 mg, film tablete: bele, ovalne, bikonveksne film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje film tablete da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija:

Lek Atolip je indikovao kao dodatak dijeti u cilju snižavanja povišenog nivoa ukupnog holesterola (ukupni-H), 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), kada ne reaguju adekvatno na dijetu i druge nefarmakološke mere.

Lek Atolip je takođe indikovao za sniženje nivoa ukupnog holesterola i LDL-holesterola kod odraslih pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom kao dodatna terapija drugim terapijama za sniženje nivoa 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 za korekciju drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre uvođenja terapije lekom Atolip, pacijent treba da otpočne standardnu dijetu za snižavanje nivoa holesterola i trebalo bi da ostane na ovoj dijeti tokom terapije lekom Atolip.

Dozu treba individualno prilagoditi prema kontrolnim nivoima LDL-holesterola, ciljevima terapije i odgovoru pacijenta.

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Prilagođavanje doze treba vršiti u intervalima od 4 nedelje ili većim. 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 u toku dve nedelje, a maksimalni terapijski odgovor se obično postiže u toku četiri nedelje. Postignuti odgovor se održava tokom hronične terapije.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Dostupni su 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 nivoa lipida (npr. LDL afereza) ili u slučaju kada ove terapije nisu dostupne.

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

U ispitivanjima primarne prevencije primenjena je doza od 10 mg dnevno. Mogu biti potrebne veće doze kako bi se postigli nivoi (LDL-) holesterola prema važećim smernicama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Atolip treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Lek Atolip je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sa drugim lekovima

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

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

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost kod pacijenata starijih od 70 godina koji primaju preporučene doze leka 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 ciljevima terapije. Podešavanje doze treba da se sprovodi u intervalima od 4 nedelje ili duže. Podaci dobijeni iz studija na odraslima i ograničeni podaci iz kliničkih studija koje su sprovedene kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom podržavaju titriranje 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 Atolip je namenjen za oralnu primenu. Propisanu dnevnu dozu treba uzeti odjednom, u bilo koje vreme u toku dana, nezavisno od hrane.

4.3. Kontraindikacije

Lek Atolip je kontraindikovano kod pacijenata:

- koji imaju preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1;
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili neobjašnjive trajno povećane vrednosti serumskih transaminaza čije su vrednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti;
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste efikasne mere kontracepcije (videti odeljak 4.6)
- koji su na terapiji kombinacijom antivirusnih lekova glecaprevir/pibrentasvir, lekovima protiv hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstva na jetru

Funkciju jetre treba kontrolisati pre početka terapije, a kasnije periodično. Pacijentima kod kojih se jave bilo koji znaci ili simptomi koji ukazuju na oštećenje jetre, treba 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 terapije lekom Atolip (videti odeljak 4.8).

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

Prevenција moždanog udara primenom agresivne terapije sniženja nivoa holesterola (SPARCL)

Post hoc analiza podtipova moždanog udara kod pacijenata bez koronarnog oboljenja srca, koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, i koji su započeli terapiju atorvastatinom 80 mg, 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 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 u dozi od 80 mg nije sa sigurnošću utvrđen, pa potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara treba pažljivo razmotriti 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 imunološki 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 u serumu i nakon prekida terapije statinima.

Pre početka lečenja

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

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- hereditarni poremećaji mišića u ličnoj ili porodičnoj anamnezi
- 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 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 rabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primeni istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti povećan kod istovremene primene gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lekova za lečenje hepatitis C (mpr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina 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 se ne sme primenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline kao ni 7 dana od prekida primene fusidinske kiseline. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske

kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata koji su primali kombinaciju statina i fusidinske kiseline prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtni ishod) (vidjeti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko osete neki od simptoma mišićne slabosti, bola ili osetljivosti u mišićima.

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 Atolip i fusidinske kiseline u svakom pojedinačnom slučaju i pod strogim medicinskim nadzorom. Potrebno je kliničko praćenje ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

U trogodišnjoj studiji, na osnovu procene ukupnog sazrevanja i razvoja, proceni stadijuma po *Tanneru*, kao i merenja telesne visine i mase, nije primećeno klinički značajno dejstvo 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 posumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba odmah prekinuti.

Dijabetes melitus

Postoje podaci koji ukazuju 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.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek Atolip sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, 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 preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i predstavlja supstrat hepatskih transportera, polipeptida za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su substrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe prepoznat i kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lekove (engl. *the multi-drug resistance protein 1*, MDR1) 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 CYP 3A4 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 4.3 i 4.4).

CYP3A4 inhibitori

Pokazano je da snažni CYP 3A4 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 hepatitis C (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 uz preporuku odgovarajućeg kliničkog nadzora 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 sprovedene. Amjodaron i verapamil su poznati 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 odgovarajući 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, kantarion) 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 nakon primene rifampina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Efekat rifampina 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. Ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina uključenih u odlaganje atorvastatina, npr. OATP1B1, P-gp i BCRP, što dovodi 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).

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

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 događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik za 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 Atolip. Međutim, efekti na lipide su bili veći kada su se lek Atolip i holestipol primenjivali istovremeno, nego kada je bilo koji od ovih lekova primenjen pojedinačno.

Fusidinska kiselina

Rizik od pojave miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan pri istovremenoj sistemskoj primeni fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam interakcije (da li je farmakodinamski ili farmakokinetički, ili oboje) je nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući nekad i smrtni ishod) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je terapija sistemski primenjenom fusidinskom kiselinom neophodna, potrebno je prekinuti terapiju atorvastatinom u toku trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Kolhicin

Iako studije interakcije atorvastatina i kolhicina nisu sprovedene, pojava miopatije je prijavljena pri istovremenoj primeni atorvastatina i kolhicina, pa se preporučuje oprez prilikom propisivanja ove kombinacije, atorvastatina sa kolhicinom.

Dejstvo atorvastatina na istovremeno primenjene lekove

Digoksin

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

Oralni kontraceptivi

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

Varfarin

U kliničkoj studiji kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji varfarinom, istovremena primena atorvastatina u dozi od 80 mg 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) | Promena PIK ^{&} | Kliničke preporuke [#] |
| Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 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 svakih 8 sati, 10 dana | 20 mg, 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 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 do 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 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 dnevo 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 | |
| Letemovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana | 20 mg kao pojedinačna doza | 3,29 | Ne sme se prekoračiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir. |
| 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 pri naknadnom podešavanju 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, 24 nedelje | 40 mg jednom dnevno tokom 8 | 0,74 ** | Nema posebnih preporuka. |

| | nedelja | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 istovremena 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 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. Ne sme se prekoračiti preporučena dnevna doza atorvastatina od 20 mg, kada se primenjuje istovremeno sa boceprevirom. |

& Podaci predstavljaju odnos između istovremene primene 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 CYP 3A4 i može povećati koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP 3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta takođe je doveo do smanjenja PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količina 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 1,3 puta (atorvastatin i metaboliti).

** Odnos baziran na jednom uzorku uzetom 8-16 sati nakon primene doze leka.

Tabela 2: Efekat atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova

| Atorvastatin i režim doziranja | Istovremeno primenjeni lek | | |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
| | Lek/Doza (mg) | Promena 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 | Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana | 0,73 | Nema posebnih preporuka. |

| | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------|
| dnevno tokom 4 dana | | | |
| 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 predstavljaju odnos između istovremene primene 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 efikasne mere kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Primena leka Atolip je kontraindikovana u trudnoći (videti odeljak 4.3). Bezbednost primene atorvastatina u trudnoći nije ustanovljena. Nisu sprovedene kontrolisane studije primene atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su retki izveštaji o kongenitalnim anomalijama nakon *intra utero* izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3).

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

Iz tog razloga lek Atolip ne sme da se koristi kod žena koje su trudne, pokušavaju da zatrudne ili se sumnja na trudnoću. Terapiju lekom Atolip 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 Atolip 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 Atolip 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 atorvastatinu i 7311 na 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 primali atorvastatin u odnosu na 4,0% pacijenata koji su primali placebo.

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

Frekvencija 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 ($\leq 1/10000$), 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

Poremećaji oka

Povremeno: zamućen vid

Retko: poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: tinitus

Veoma retko: gubitak sluha

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringolaringealni bol, epistaksa

Gastrointestinalni poremećaji

Često: opstipacija, flatulencija, dispepsija, nauzeja, dijareja

Povremeno: povraćanje, bol u gornjem i donjem delu abdomena, 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 eritema multiforme, *Stevens-Jonson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: mijalgija, artralgija, 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 mioopatija (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 Atolip, kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, javlja se povećana vrednost serumskih transaminaza. Ove promene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtevale prekid lečenja. Klinički značajno je povećanje vrednosti transaminaza 3 puta i više od normalnih vrednosti javljalo se kod 0,8% pacijenata koji su primali lek Atolip. Ovo povećanje je bilo dozno zavisno i reverzibilno kod svih pacijenata (videti odeljak 4.4).

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 10 do 17 godina lečeni atorvastatinom su imali neželjena dejstva slična onima kod pacijenata lečenih placebom. Najčešća neželjena dejstva primećena u obe grupe, bez obzira na procenu uzroka, bile su infekcije. U trogodišnjoj studiji, zasnovanoj na proceni ukupnog sazrevanja i razvoja, proceni stadijuma po *Tanneru*, kao i merenja telesne visine i mase, nije bilo klinički značajnog dejstva na rast i seksualno sazrevanje. Bezbednosni profil i podnošljivost kod pedijatrijskih pacijenata su bili slični poznatom bezbednosnom profilu atorvastatina kod odraslih pacijenata. Baza podataka o kliničkoj bezbednosti je uključivala bezbednosne podatke za 520 pedijatrijskih pacijenata koji su primali atorvastatin, među kojima je 7 pacijenata bilo mlađe od 6 godina, 121 pacijent je bio uzrasta od 6 do 9 godina, i 392 pacijenta uzrasta od 10 do 17 godina. Na osnovu 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, povećan nivo 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

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije kod predoziranja lekom Atolip. Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i, po potrebi, preduzeti suportivne mere. Potrebno je sprovesti laboratorijske testove funkcije jetre i pratiti vrednost CK u serumu. Zbog visokog procenta vezivanja atorvastatina za proteine plazme, ne očekuje se da hemodijaliza može značajno da poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja 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 lipoproteine veoma male gustine (engl. *Very Low-Density Lipoprotein* VLDL) i oslobađaju u plazmu da bi se preneli u periferna tkiva. Lipoproteini male gustine (LDL) nastaju od VLDL i katabolišu se primarno putem receptora sa visokim afinitetom za LDL (LDL receptori).

Atorvastatin snižava nivo holesterola u plazmi i lipoproteina u serumu inhibirajući HMG-CoA reduktazu, a kasnije i sintezu holesterola u jetri i povećava broj hepatskih LDL receptora na površini ćelije, 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 zajedno sa povoljnom promenom kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin efektivno smanjuje LDL holesterol kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kod populacije koja nema uobičajeni odgovor na hipolipemijske lekove.

Pokazano je da atorvastatin smanjuje nivo 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 zavisnosti od doze. 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 (insulin nezavisni tip). Redukcija ukupnog holesterola 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 nivoa 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*), dejstva intenzivne terapije smanjenja nivoa lipida primenom atorvastatina u dozi od 80 mg i standardni efekat na smanjenje nivoa lipida primenom pravastatina u dozi od 40 mg na koronarnu aterosklerozu bili su procenjivani pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS), u toku angiografije, kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca. U ovoj randomiziranoj, duplo-slepoj, multicentričnoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, IVUS je rađen na početku i nakon 18 meseci kod 502 pacijenata. U atorvastatin grupi (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrednost 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, efekat atorvastatina je bio statistički signifikantan ($p=0,02$). Efekat intenzivnog smanjenja nivoa lipida na glavne kardiovaskularne parametre (endpoint) (npr. potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrtnost) nije bio proučavan u ovoj studiji.

U atorvastatin grupi, LDL-H je bio snižen do srednje vrednosti $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) u odnosu na početnu vrednost $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), dok je u pravastatin grupi LDL-H bio smanjen na prosečno $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) u odnosu na početnu vrednost $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p=0,0001$). Atorvastatin je takođe značajno smanjio srednju vrednost ukupnog holesterola za $34,1\%$ (pravastatin: $-18,4\%$, $p < 0,0001$), 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 povećao srednju vrednost HDL-H za $2,9\%$ (pravastatin za $5,6\%$, p =nije značajno). Srednje smanjenje koncentracije 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 režime.

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

Efekat intenzivne terapije smanjenja nivoa lipida na glavne kardiovaskularne ciljeve 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 grupa $n=1538$, placebo grupa $n=1548$) sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilnom anginom pectoris ili infarktomiokarda 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 smrtni ishod usled bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ponovni srčani zastoj, ili angina pectoris sa dokazanom ishemijskom miokarda koja zahteva hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% ($p=0,048$). Ovo je uglavnom bilo zbog smanjenja rizika za 26% od ponovne hospitalizacije usled angine pectoris sa dokazanom ishemijskom miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni ciljevi studije nisu dostigli statistički značajne vrednosti (prosečno: 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 (engl. *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 pectoris, 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 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 ($n=5137$).

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

| Događaj | Relativno smanjenje rizika | Broj događaja (atorvastatin: placebo) | Smanjenje apsolutnog rizika ¹ | p-vrednost |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|------------|
| Koronarna bolest sa smrtnim | 36% | 100: 154 | 1,1% | 0,0005 |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------|-----|----------|------|--------|
| ishodom plus infarktomiokarda bez smrtnog ishoda | | | | |
| Ukupno kardiovaskularni 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 signifikantno 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 male 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 (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 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 ($n=1410$), prosečna dužina praćenja je bila 3,9 godina.

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

| Događaj | Relativno smanjenje rizika | Broj događaja (atorvastatin: placebo) | Smanjenje apsolutnog 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 graft koronarne arterije, IM = infarkt miokarda, PTCA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije bilo dokaza da na terapijski efekat kod pacijenata utiču pol, starost ili početni nivoi 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 udari

U studiji prevencije moždanih udara agresivnim smanjenjem nivoa holesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL studija) ispitivan je efekat 80 mg atorvastatina dnevno ili placeba 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 incidencu ishemijskih udara (218/2365, 9,2% prema 274/2366, 11,6%, p=0,01) i povećava incidencu 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 ishemičnih 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 ishemičnog 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 hemoragičnim 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. Kohortnu grupu A činilo je 15 dece, uzrasta od 6 do 12 godina u stadijumu 1 po *Tanneru*. Kohortnu grupu B činilo je 24 deteta, starosti od 10 do 17 godina u stadijumu ≥ 2 po *Tanneru*.

Početna doza atorvastatina iznosila je 5 mg dnevno u obliku tablete za žvakanje u kohortnoj grupi A i 10 mg dnevno u obliku tablete u kohortnoj grupi 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 kohortne grupe, nezavisno od toga da li su ispitanici primali početnu dozu ili im je početna doza duplirana. U osmoj nedelji, prosečno, procenat promene nivoa LDL holesterola sa osnovnih vrednosti iznosio je oko 40%, a procenat promene ukupnog holesterola u odnosu na osnovnu vrednost iznosio je 30% , u opsegu izloženosti.

U drugoj otvorenoj studiji sa jednom grupom ispitanika, ukupno 271 dečaka i devojčica sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, uzrasta 6-15 godina bilo je uključeno i lečeno atorvastatinom do 3 godine. Za učešće u studiji bili su neophodni potvrđena HeFH i početne vrednosti LDL holesterola ≥ 4 mmol/l (oko 152 mg/dl). U studiju je bilo uključeno 139 dece u stadijumu 1 po *Tanneru* (uzrasta od 6-10 godina). Kod dece mlađe od 10 godina doziranje atorvastatina (jednom dnevno) se započinjalo sa 5 mg (tablete za žvakanje). Deca uzrasta od 10 godina i starija su započinjala lečenje sa 10 mg atorvastatina (jednom dnevno). Kod sve dece dozu je bilo moguće titrirati ka većim dozama da bi se postigle ciljne

vrednosti LDL holesterola < 3.35 mmol/l. Srednja doza opterećenja za decu uzrasta 6 do 9 godina je bila 19,6 mg i srednja doza za decu uzrasta 10 godina i stariju je bila 23,9 mg. Srednja vrednost (+/- SD) LDL holesterola na početku je bila 6,12 (1,26) mmol/l što je bilo približno 233 (48) mg/dL. Videti tabelu 3 za finalne rezultate.

Podaci su bili konzistentni (bez efekta leka) u odnosu na parametre rasta i razvoja (npr. telesna visina, telesna masa, BMI, stadijum po *Tanneru*, procena istraživača o ukupnom sazrevanju i razvoju kod dece i adolescenata sa HeFH) koji su primali atorvastatin u toku studije koja je trajala duže od 3 godine. Nisu primećeni efekti leka na telesnu visini, telesnu masu, BMI prema uzrastu ili polu, od strane ispitivača po viziti.

| Tabela 3: Efekat atorvastatina na snižavanje nivoa 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 male gustine; HDL-H = holesterol velike gustine; TG = trigliceridi; Apo-B = apolipoprotein B; „36 meseci/završetak” = uključuje podatke nakon poslednje vizite za ispitanike koji su prekinuli učešće u studiji pre predviđenih 36 meseci, kao i za one koji su prekinuli učešće nakon završenih 36 meseci; * N u 30. mesecu za ovaj parametar je bio 207; ** N na početku studije za ovaj parametar je bio 270; *** N u 36. meseci/završetak za ovaj parametar je bio 243; [#] = g/l za Apo B.

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

U duplo slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju praćenom otvorenim 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, randomizirano je u dve grupe: 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 nivoe ukupnog holesterola, LDL-H, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tokom dvostruko slepe faze u trajanju od 26 nedelja. Srednja vrednost LDL holesterola 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 nivoa LDL holesterola 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 dostavljanja 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 pedijatrijskoj primeni).

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

Prosečan volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litar. Atorvastatin se $\geq 98\%$ vezuje 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 substrat hepatičkih transportera, polipeptida za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su substrat za OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan i kao substrat 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 holesterola 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 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 holesterola 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 povećane (oko 16 puta C_{max} i 11 puta PIK) kod pacijenata sa hroničnom alkoholnom bolešću jetre (engl. *Child-Pugh B*).

SLOC1B1 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 rabdomiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženošću (PIK) 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*, kao ni 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 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:

Farmasorb, običan;
Mikrocelak 100;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, preželatinizovan 1500;
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga tablete:

Opadry OY-LS-28908 (White II) se sastoji od:

Titan-dioksid;
Laktoza, monohidrat;
Hipromeloza,
Makrogol 4000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA/AL/PVC-AL blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje 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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Atolip, film tablete, 30 x 10 mg: 515-01-04466-20-001

Atolip, film tablete, 30 x 20 mg: 515-01-04468-20-002

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

Datum prve dozvole:

Atolip, film tablete, 30 x 10 mg: 05.05.2011.

Atolip, film tablete, 30 x 20 mg: 05.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Atolip, film tablete, 30 x 10 mg: 30.06.2021.

Atolip, film tablete, 30 x 20 mg: 30.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2021.