

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

HYPOLIP

10 mg
20 mg
40 mg
film tableta
atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hypolip, film tablete, 10 mg

1 film tableta sadrži:
atorvastatin 10 mg (u obliku atorvastatin hemikalcijum-trihidrata)
Pomoćna supstanca: laktosa, monohidrat

Hypolip, film tablete, 20 mg

1 film tableta sadrži:
atorvastatin 20 mg (u obliku atorvastatin hemikalcijum-trihidrata)
Pomoćna supstanca: laktosa, monohidrat

Hypolip, film tablete, 40 mg

1 film tableta sadrži:
atorvastatin 40 mg (u obliku atorvastatin hemikalcijum-trihidrata)
Pomoćna supstanca: laktosa, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Hypolip, film tablete, 10 mg

Okrugle, bikonveksne film tablete, bijele do skoro bijele boje, dijametra 6 mm.

Hypolip, film tablete, 20 mg

Ovalne, bikonveksne film tablete, bijele do skoro bijele boje, dijametra 8 mm.

Hypolip, film tablete, 40 mg

Ovalne, bikonveksne film tablete, bijele do skoro bijele boje, dijametra 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholisterolemija

Atorvastatin je indikovan kao dodatak dijeti za sniženje povišenog ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 10 godina ili starijih, sa primarnom hiperholisterolemijom, uključujući porodičnu hiperholisterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombinovanom (mješovitom) hiperlipidemijom (odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonovoj klasifikaciji), u slučajevima kada nije postignut željeni odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mere.

Osim toga, atorvastatin je indikovan za snižavanje ukupnog holesterola i LDL - holesterola kod odraslih sa homozigotnom porodičnom hiperholisterolemijom, kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) i u situacijama kada ove terapije nisu raspoložive.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

Prevencija kardiovaskularnih događaja kod odraslih pacijenata kod kojih je procijenjen visok rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (*vidjeti odjeljak 5.1*), kao pomoć uz korekciju ostalih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka terapije i u toku terapije atorvastatinom pacijenti moraju biti na standardnoj dijeti za sniženje holesterola.

Doziranje je individualno u zavisnosti od početnih vrijednosti LDL holesterola, terapijskog cilja i odgovora pacijenta na terapiju.

Uobičajena početna doza je 10 mg, jednom dnevno. Prilagođavanje doze se vrši u intervalima od najmanje 4 sedmice (ili duže). Maksimalna doza iznosi 80 mg, jednom dnevno.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (mješovita) hiperlipidemija

Kod većine pacijenata odgovarača kontrola se postiže dozom od 10 mg jednom dnevno. Terapijski odgovor nastaje tokom 2 sedmice terapije, a maksimalni terapijski odgovor obično se postiže za 4 sedmice. Terapijski odgovor se održava u toku hronične terapije.

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

Početna doza iznosi 10 mg/dan. Doziranje je individualno i prilagođava se svake 4 sedmice do doze od 40 mg/dan. Nakon toga, doza može da se poveća do najviše 80 mg/dan ili da se sredstva koja vezuju žučne kiseline kombinuju sa dozom od 40 mg jednom dnevno.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Raspoloživi podaci su ograničeni (*vidjeti odjeljak 5.1*).

Doza atorvastatina kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je od 10 do 80 mg/dan (*vidjeti odjeljak 5.1*). Atorvastatin treba koristiti kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) i u situacijama kada ovi tretmani nisu raspoloživi.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije doza je bila 10 mg/dan. Mogu biti potrebne i veće doze da bi se postigle vrijednosti LDL-holesterola u skladu sa važećim smjernicama.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti odjeljak 4.4*).

Oštećenje jetre

Lijek Hypolip treba oprezno koristiti kod pacijenata sa oštećenjem jetre (*vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2*).

Lijek Hypolip je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (*vidjeti odjeljak 4.3*).

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Kod bolesnika koji istovremeno s atorvastatinom uzimaju antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, elbasvir/grazoprevir ili letermovir za profilaksu citomegalovirusne infekcije, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (*vidjeti dijelove 4.4 i 4.5*).

Ne preporučuje se upotreba atorvastatina kod pacijenata koji koriste letermovir istovremeno sa ciklosporinom (*vidjeti dijelove 4.4 i 4.5*).

Primjena kod starijih

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

Primjena kod djece

Hiperholesterolemija:

Primjenu kod djece može da sprovodi samo ljekar sa iskustvom u liječenju pedijatrijske hiperlipidemije. Pacijente treba redovno pratiti radi procjene uspješnosti terapije.

Kod pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 godina i starijih, preporučena početna doza atorvastatina iznosi 10 mg/dan (vidjeti dio 5.1). Doza može da se povećava do 80 mg/dan u zavisnosti od odgovora i podnošljivosti. Podešavanje doze treba sprovoditi individualno u zavisnosti od terapijskog cilja. Prilagođavanje treba sprovoditi u intervalima od 4 sedmice ili više. Titracija doze do 80 mg dnevno je potkrijepljena podacima iz kliničkih ispitivanja kod odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja kod djece s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i efikasnosti iz otvorenih ispitivanja kod djece uzrasta od 6 do 10 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Atorvastatin nije indikovan za liječenje pacijenata mlađih od 10 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Kod ove populacije pacijenata mogu biti pogodniji drugi farmaceutski oblici/jačine.

Način primjene

Lijek Hypolip je namijenjen za oralnu primjenu. Dnevna doza atorvastatina se daje cijela i odjednom, u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Hypolip je kontraindikovan kod:

- Pacijenata sa preosjetljivošću na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci u lijeku (*vidjeti odjeljak 6.1.*).
- Pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim perzistentnim porastom transaminaza u serumu, trostruko većim od gornje granice referentnih vrijednosti
- trudnica i dojilja te kod žena u generativnom periodu, koje ne koriste adekvatnu kontracepciju (*vidjeti odjeljak 4.6.*)
- pacijenata koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitis C

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Uticaj na jetru

Funkcijske testove jetre treba uraditi prije početka liječenja i periodično u toku liječenja. Kod pacijenata kod kojih se javi bilo koji znaci ili simptomi koji govore u prilog oštećenja jetre, treba uraditi funkcionalne testove jetre. Pacijente sa povиšenim transaminazama treba pratiti sve dok se poremećaj ne normalizuje. Ukoliko je porast transaminaza perzistentan i trostruko veći od gornje granice referentnih vrijednosti, preporučuje se smanjenje doze ili prekid terapije atorvastatinom (*vidjeti odjeljak 4.8.*).

Oprez je potreban kod pacijenata koji konzumiraju veće količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

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

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

Uticaj na skeletne mišiće

Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može u rijetkim slučajevima da ošteti skeletne mišiće uz pojavu mijalgije, miozitisa i miopatijs, koje mogu dalje da progrediraju do rabdomiolize,

stanja koje može biti opasno po život i karakteriše se značajnim porastom vrijednosti kreatin kinaze (CK) (> 10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti), mioglobinemijom i mioglobinurijom, koja može dovesti do renalne insuficijencije.

Veoma rijetko su u toku ili nakon terapije pojedinim statinima prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM). Ovo stanje se karakteriše perzistentnom proksimalnom mišićom slabošću i povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu, koja perzistira uprkos završetku terapije statinima.

Prije početka terapije

Atorvastatin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa faktorima rizika za rabdomiolizu. Vrijednosti CK treba mjeriti prije početka liječenja statinima u sljedećim situacijama:

- oštećenje renalne funkcije
- hipotireoidizam
- nasljedni mišićni poremećaji u ličnoj ili porodičnoj anamnezi
- miotoksično djelovanje statina ili fibrata u anamnezi
- oboljenje jetre u anamnezi i/ili konzumiranje veće količine alkohola
- stariji pacijenti (uzrast > 70 godina) - mjerjenje je potrebno zbog prisustva drugih predisponirajućih faktora za rabdomiolizu
- situacije kada može doći do porasta koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije sa lijekovima (*vidjeti odjeljak 4.5*) te primjena u posebnim populacijama pacijenata uključujući genetske subpopulacije (*vidjeti odjeljak 5.2*).

U ovim situacijama je neophodno pažljivo kliničko praćenje pacijenata uz procjenu odnosa koristi i rizika od liječenja atorvastatinom.

Ukoliko su vrijednosti CK značajno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti), ne treba započinjati terapiju atorvastatinom.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinazu ne treba određivati poslije intenzivnog fizičkog napora ili ukoliko postoji bilo koji drugi uzrok porasta CK, jer to može da oteža interpretaciju rezultata. Ukoliko su bazalne vrijednosti CK značajno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti), treba ponoviti mjerjenje poslije 5 - 7 dana da bi se potvrdili rezultati.

Za vrijeme terapije

- Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave bilo koji bol u mišićima, grčeve ili slabost mišića, posebno ukoliko su praćeni malaksalošću i temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi javе dok je pacijent na terapiji atorvastatinom, treba izmjeriti vrijednosti CK. Ukoliko su ove vrijednosti značajno povišene (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti), terapiju treba prekinuti.
- Ukoliko su mišićni simptomi teški i prouzrokuju svakodnevne tegobe, čak i ako su vrijednosti CK ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti, treba razmotriti prekid terapije.
- Ukoliko se simptomi povuku i vrijednosti CK normalizuju, treba razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili drugog statina, u najmanjoj dozi i uz pažljivo praćenje.
- Atorvastatin se mora ukinuti ukoliko dođe do klinički značajnog porasta CK vrijednosti (> 10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti) ili ukoliko je dijagnoza rabdomiolize potvrđena ili suspektna.

Istovremena primjena drugih lijekova

Rizik od rabdomiolize je veći kada se atorvastatin daje istovremeno sa lijekovima koji povećavaju njegovu koncentraciju 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 i dr. Osim toga, rizik od miopatije je veći kod istovremene primjene sa gemfibrozilom i drugim fibratima, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicinom, niacinom, ili ezetimibom. Ukoliko je moguće, umjesto ovih lijekova treba razmotriti primjenu alternativne terapije, koja ne ulazi u interakciju sa atorvastatinom.

Ukoliko je neophodna istovremena primjena navedenih lijekova sa atorvastatinom, treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika. Kada pacijenti primaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se primjena manje maksimalne doze atorvastatina. Osim toga, kod potentnih inhibitora CYP3A4 treba razmotriti primjenu manje početne doze atorvastatina uz kliničko praćenje pacijenta (vidjeti odjeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i formulacija fusidinske kiseline za sistemsku primjenu ili njegova primjena do 7 dana od prekida liječenja fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se primjena formulacija fusidinske kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, treba razmotriti privremeno obustavljanje terapije atorvastatinom u toku primjene fusidinske kiseline. Kod pacijenata koji su primali fusidinsku kiselinu u kombinaciji sa statinima prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je savjetovati pacijenta da odmah zatraži ljekarski savjet ako se pojave bilo kakvi simptomi slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

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

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena formulacije fusidinske kiseline za sistemsku primjenu, npr. za liječenje teških infekcija, istovremenu primjenu atorvastatina i fusidinske kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim ljekarskom nadzorom.

Primjena kod djece

Klinički značajan efekat na razvoj i seksualno sazrijevanje nije zapažen u trogodišnjem ispitivanju zasnovanom na procjeni cijelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadijuma prema Tanneru te mjerenu visine i težine (vidjeti dio 4.8.).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijalne bolesti pluća kod primjene nekih statina, naročito nakon dugotrajne primjene (vidjeti odjeljak 4.8.). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak tjelesne mase, groznica). Ukoliko je intersticijalna bolest pluća suspektna, terapiju statinom treba prekinuti.

Diabetes mellitus

Neki podaci sugeriraju da statini kao grupa lijekova podižu nivo šećera u krvi kod nekih pacijenata, a kod pacijenata sa povišenim rizikom od pojave dijabetesa, mogu dovesti do hiperglikemije, i u tim slučajevima je potrebna adekvatna antidijabetička terapija. Ovaj rizik je, međutim, nadmašen smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga, ne bi trebalo da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente sa povišenim rizikom (glukoza našte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati i klinički i biohemski, u skladu sa nacionalnim vodičima.

Ekscipijensi

Lijek Hypolip sadrži laktazu. Pacijenti sa rijetkim naslijednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lijekova na atorvastatin pri istovremenoj primjeni

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je za transportne proteine, polipeptide za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. multi-drug resistance protein 1, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2.). Istovremena primjena inhibitora CYP3A4 ili transportnih proteina može da poveća koncentraciju atorvastatina u plazmi i rizik od miopatije. Rizik može da bude veći i kod istovremene primjene sa drugim lijekovima koji imaju potencijal da indukuju miopatiju, kao što su fibrati i ezetimib (vidjeti odjeljak 4.4.).

Inhibitori CYP3A4

Snažni inhibitori CYP3A4 značajno povećavaju koncentraciju atorvastatina (vidjeti Tabelu 1 i tekst niže). Ukoliko je moguće, treba izbjegavati istovremenu primjenu atorvastatina i potentnih inhibitora

CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaza, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, i dr.). U slučajevima kada istovremena primjena ne može da se izbjegne treba razmotriti potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata (*vidjeti Tabelu 1*).

Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina u plazmi (*vidjeti Tabelu 1*). Primjećen je veći rizik od miopatije kod primjene eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu rađena ispitivanja interakcija amiodarona i verapamila sa atorvastatinom. Poznato je da i amiodaron i verapamil inhibišu CYP3A4, te kod istovremene primjene sa atorvastatinom može doći do porasta njegove koncentracije u plazmi. Kod istovremene primjene sa umerenim inhibitorima CYP3A4 preporučuje se manja maksimalna doza atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata na početku terapije ili prilikom promjene doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena atorvastatina i induktora citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, kantaron) može da dovede do promjenljivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citohroma P450 3A i inhibicija transportera preuzimanja u hepatocite OATP1B1), preporučuje se uzimanje doze atorvastatina i rifampicina u isto vrijeme, jer bi odlaganje uzimanja atorvastatina poslije rifampicina dovelo do značajnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, nije poznat efekat rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima i ukoliko istovremena primjena ne može da se izbjegne, preporučuje se pažljivo praćenje efikasnosti.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu da povećaju sistemsку izloženost atorvastatinu (*vidjeti Tabelu 1*). Nije poznat efekat inhibicije transportera preuzimanja u jetru na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima. Ukoliko istovremena primjena ne može da se izbjegne, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti (*vidjeti Tabelu 1*).

Ne preporučuje se upotreba atorvastatina kod pacijenata koji koriste letermovir u kombinaciji sa ciklosporinom (*vidjeti dio 4.4*).

Gemfibrozil/fibrati

Monoterapija fibratima povremeno dovodi do oštećenja mišića, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može biti veći kod istovremene primjene sa atorvastatinom. Ukoliko istovremena primjena ne može da se izbjegne, preporučuje se primjena najmanje efikasne doze atorvastatina uz pažljivo praćenje pacijenata (*vidjeti odjeljak 4.4*).

Ezetimib

Primjena ezetimiba kao monoterapije je povezana sa oštećenjem mišića, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja je veći ukoliko se primjenjuje istovremeno sa atorvastatinom. Preporučuje se adekvatno kliničko praćenje ovih pacijenata.

Holestipol

Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada se Hypolip primjenjiva istovremeno s holestipolom. Međutim, efekti na lipidni status su bili veći kada su se ova dva lijeka primjenjivala u kombinaciji, u poređenju sa efektom pojedinačnih komponenti.

Fuzidinska kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom primjenom sistemske fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili oboje) nije poznat. Kod pacijenata koji su primali tu kombinaciju bilo je prijava rabdomiolize (uključujući nekoliko smrtnih ishoda).

Ako je neophodno sistemsко liječenje fusidinske kiselinom, liječenje atorvastatinom mora se prekinuti tokom trajanja liječenja fusidinskom kiselinom (pogledati odjeljak 4.4).

Kolhicitin

Iako nisu rađene studije interakcija atorvastatina i kolhicina, prilikom njihove istovremene primjene su prijavljeni slučajevi miopatijske bolesti. Iz tog razloga je potreban oprez prilikom istovremene primjene atorvastatina i kolhicina.

Dejstvo atorvastatina na druge lijekove pri istovremenoj primjeni

Digoksin

Kod kombinovane primjene više doza digoksina i 10 mg atorvastatina dolazi do blagog porasta ravnotežne koncentracije (*steady state*) digoksina. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju digoksin.

Oralni kontraceptivi

Primjena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima dovodi do povećanja koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji, kod pacijenata koji su primali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primjena atorvastatina u dozi od 80 mg/dan dovela je do malog skraćenja protrombinskog vremena, za oko 1,7 sekundi, u toku prva 4 dana primjene, koje se normalizovalo unutar 15 dana terapije atorvastatinom. Iako samo u rijetkim slučajevima dolazi do klinički značajnih antikoagulanih interakcija, kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka terapije atorvastatinom i dovoljno često na početku terapije da bi se uverilo da nema značajnih promjena u protrombinskom vremenu. Kada se protrombinsko vrijeme stabilizuje, dalje ga treba pratiti u uobičajenim intervalima koji se preporučuju za pacijente na terapiji kumarinskim antikoagulanima. Ukoliko se doza atorvastatina promjeni ili prekine, istu proceduru treba ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana sa krvarenjem ili promjenom u protrombinskom vremenu kod pacijenata koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Studije ispitivanja interakcija između lijekova sprovedene su samo na odraslim osobama. Interakcije kod djece nisu poznate. Kod pedijatrijske populacije treba uzeti u obzir interakcije i upozorenja za odrasle, navedena u odjeljku 4.4.

Tabela 1. Dejstvo istovremeno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primijenjeni lijekovi i doze	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena PIK&	Kliničke preporuke#
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/ Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tokom 7 dana	8,3	Kontraindikovana je istovremena primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (pogledati odjeljak 4.3).
Tipranavir 500 mg, dva puta na dan / Ritonavir 200 mg, dva puta na dan, 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg 20. dana	9,4	Kada je neophodna istovremena primjena drugih lijekova sa atorvastatinom, ne prekoračivati dozu atorvastatina od 10 mg/dan. Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Telaprevir 750 mg, na 8 sati, 10 dana	20 mg, pojedinačna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno, u toku 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg, dva puta na dan / Ritonavir 100 mg, dva puta na dan, 14 dana	20 mg jednom dnevno, u toku 4 dana	5,9	Kada je neophodna istovremena primjena drugih lijekova sa atorvastatinom preporučuje se manja doza održavanja atorvastatina. Kod
Klaritromicin 500 mg dva	80 mg jednom	4,5	

puta na dan, 9 dana	dnevno, u toku 8 dana		primjene doza većih od 20 mg, potrebno je kliničko praćenje pacijenata.
Sakvinavir 400 mg, dva puta na dan / Ritonavir (300 mg, dva puta na dan, od 5. do 7. dana, povećana na 400 mg dva puta na dan 8. dana) od 4. do 18. dana, 30 min poslije doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno, 4 dana	3,9	Kada je neophodna istovremena primjena drugih lijekova sa atorvastatinom preporučuje se manja doza održavanja atorvastatina. Kod primjene doza većih od 40 mg, potrebno je kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir 300 mg dva puta na dan / Ritonavir 100 mg dva puta na dan, 9 dana	10 mg jednom dnevno 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jedna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta na dan / Ritonavir 100 mg dva puta na dan, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta na dan, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 4 dana	2,3	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg jedna doza	1,95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg jednom dnevno , 10 dana	20 mg, jedna doza	3.29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tokom istovremene primjene s lijekovima koji sadrže letermovir
Nelfinavir 1250 mg dva puta na dan, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka
Sok od grejpfruta 240 ml jednom dnevno*	40 mg, jedna doza	1,37	Ne preporučuje se istovremeno uzimanje velike količine soka od grejpfruta i atorvastatina
Diltiazem 240 mg, jednom dnevno, 28 dana	40 mg jedna doza	1,51	Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata na početku terapije i nakon promjene doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg 4 puta na dan, 7 dana	10 mg, jedna doza	1,33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje pacijenata.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, jedna doza	1,18	Nema posebnih preporuka
Cimetidin 300 mg 4 puta na dan, 2 sedmice	10 mg jednom dnevno, 2 sedmice	1,00	Nema posebnih preporuka
Kolestipol 10 g, dva puta dnevno, 24 sedmice	40 mg jednom dnevno, 8 sedmica	0,74**	Nema posebnih preporuka
Suspenzija antacida aluminijum i magnezijum hidroksida 30 ml 4 puta na dan, 17 dana	10 mg jednom dnevno, 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka
Efavirenz 600 mg, jednom dnevno, 14 dana	10 mg, 3 dana	0.59	Nema posebnih preporuka
Rifampin 600 mg, jednom	40 mg jedna doza	1,12	Ukoliko kombinovana

dnevno, 7 dana (istovremena primjena)			primjena ne može da se izbjegne, preporučuje se primjena atorvastatina i rifampina u isto vrijeme, uz kliničko praćenje.
Rifampin 600 mg, jednom dnevno, 5 dana (razmak između doza)	40 mg jedna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta na dan, 7 dana	40 mg jedna doza	1,35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	1,03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.
Boceprevir 800 mg, tri puta dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	2,3	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje ovih pacijenata.U toku istovremene primjene sa boceprevirom, dnevna doza atorvastatina ne treba da pređe 20 mg.

^a Predstavlja omjer terapija (lijek primijenjen istovremeno s atorvastatinom naspram primjene samog atorvarstatina).

Vidjeti odeljke 4.4. i 4.5 za klinički značaj.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibišu CYP3A4 i samim tim mogu da povećaju koncentraciju lijekova koji se metabolišu preko CYP3A4. Takođe, uzimanje jedne čaše soka od grejpfruta od 240 ml smanjuje PIK aktivnog ortohidroksimetabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (više od 1,2 l/dan, u toku 5 dana), 2,5 puta povećavaju PIK atorvastatina, kao i PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatina i metabolita) 1,3 puta.

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

Tabela 2. Dejstvo atorvastatina na farmakokinetiku drugih istovremeno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno primijenjeni lijekovi		
	Lijek /doza (mg)	Promjena PIK ^a	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno u toku 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	1,15	Pacijente koji uzimaju digoksin treba na odgovarajući način pratiti
40 mg jednom dnevno u toku 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno, 2 mjeseca: -Noretindron 1 mg -Etinil estradiol 35 µg	1.28 1.19	Ne postoje specifične preporuke
80 mg jednom dnevno u toku 15 dana	*Fenazon, 600 mg, jedna doza	1,03	Ne postoje specifične preporuke
10 mg, jedna doza	Tipranavir 500 mg, dvaput dnevno/Ritonavir 200 mg, dvaput dnevno, 7 dana	1,08	Ne postoje specifične preporuke
10 mg, jednom dnevno, u toku 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg, dvaput dnevno, 14 dana	0,73	Ne postoje specifične preporuke
10 mg, jednom dnevno, u toku 4 dana	Fosamprenavir 700 mg, dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg, dvaput dnevno, 14 dana	0,99	Ne postoje specifične preporuke

^a Predstavlja omjer terapija (lijek primijenjen istovremeno s atorvastatinom naspram primjene samog atorvarstatina)

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

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u generativnom periodu

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

Trudnoća

Lijek Hypolip je kontraindikovan u toku trudnoće (*vidjeti odjeljak 4.3*). Bezbjednost primjene atorvastatina kod trudnica nije utvrđena. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije primjene atorvastatina kod trudnica. Postoje rijetki izveštaji o kongenitalnim malformacijama kod intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životnjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (*vidjeti odjeljak 5.3*).

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

Iz ovih razloga, atorvastatin ne smije da se koristi kod žena koje su trudne, planiraju trudnoću ili misle da su trudne. Liječenje lijekom Atorvastatin treba prekinuti u toku trajanja trudnoće ili sve dok se ne potvrdi da žena nije trudna (*vidjeti odjeljak 4.3*).

Dojenje

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

Fertilitet

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

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Atorvastatin ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U placebo kontrolisana klinička ispitivanja atorvastatina bilo je uključeno 16.066 pacijenata, od kojih je 8.755 dobijalo atorvastatin i 7.311 placebo u prosjeku 53 sedmice. Kod 5,2% pacijenata atorvastatin je bio ukinut zbog neželjenih dejstava, u poređenju sa 4% pacijenata u placebo grupi.

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog postmarketinškog iskustva niže je prikazan profil neželjenih dejstava atorvastatina.

Procjenjena učestalost neželjenih dejstava je rangirana na slijedeći način: česta ($\geq 1/100$, $<1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), veoma rijetka neželjena dejstva ($\leq 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Česta: nazofaringitis

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Rijetka: trombocitopenija

Imunološki poremećaji

Česta: alergijske reakcije

Veoma rijetka: anafilaksija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Česta: hiperglikemija

Manje česta: hipoglikemija, porast tjelesne mase, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Manje česta: noćne more, nesanica

Poremećaji nervnog sistema

Česta: glavobolja

Manje česta: vrtoglavica, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, amnezija

Rijetka: periferna neuropatija

Poremećaji na nivou oka

Manje česta: zamućen vid

Rijetka: poremećaj vida

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu

Manje česta: zujanje u ušima

Veoma rijetka: gubitak sluha

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji:

Česta: faringolaringealni bol, epistaksa

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: opstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, dijareja

Manje česta: povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, podrigivanje, pankreatitis

Hepatobilijarni poremećaji

Manje česta: hepatitis

Rijetka: holestaza

Veoma rijetka: insuficijencija jetre

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Manje česta: urtikarija, osip, pruritus, alopecija

Rijetka: angioneurotski edem, bulozni dermatitis, uključujući *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson-*ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Česta: mijalgija, artralgija, bol u ekstremitetima, mišićni grčevi, oticanje zglobova, bol u leđima

Manje česta: bol u vratu, mišićna slabost

Rijetka: miopatija, miozitis, rabdomoliza, ruptura mišića, tendopatija ponekad komplikovana rupturom tetive

Vrlo rijetko: sindrom nalik lupusu.

Nepoznata učestalost: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (*vidjeti odjeljak 4.4*)

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki

Veoma rijetka: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Manje česta: malaksalost, astenija, bol u grudima, periferni edemi, umor, pireksija

Laboratorijska ispitivanja

Česta: poremećaj funkcionalnih testova jetre, porast kreatin kinaze u krvi

Manje česta: pozitivni leukociti u urinu.

Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, prijavljen je porast transaminaza u serumu kod pacijenata koji uzimaju atorvastatin. Ove promjene su obično blage, tranzitorne, i ne zahtijevaju prekid terapije. Klinički značajan porast transaminaza u serumu (> 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti) zabilježen je kod 0,8% pacijenata na atorvastatinu. Porast je bio dozno zavisan i reverzibilan kod svih pacijenata.

Porast kreatin kinaze u serumu (CK) > 3 puta u odnosu na gornje granice referentnih vrijednosti bio je kod 2,5% pacijenata na atorvastatinu, slično kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze u

kliničkim studijama. Porast CK > 10 puta u odnosu na gornje granice referentnih vrijednosti bio je kod 0,4% pacijenata liječenih atorvastatinom (*vidjeti odjeljak 4.4.*).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti u dobi od 10 do 17 godina liječeni atorvastatinom imali su profil neželjenih iskustava uopšteno sličan onome kod pacijenata koji su liječeni placebom, s tim da su najčešća neželjena iskustva uočena kod obe grupe, bez obzira na procjenu uzročnosti, predstavljale infekcije. Nije utvrđeno klinički značajno djelovanje na razvoj i polno sazrijevanje u 3-godišnjem ispitivanju zasnovanom na procjeni ukupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni razvoja po Tanneru te mjerenu visine i težine. Profil sigurnosti i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan poznatom profilu sigurnosti primjene atorvastatina kod odraslih pacijenata.

Podaci o kliničkoj bezbjednosti obuhvataju podatke od 520 pedijatrijskih pacijenta koji su dobijali atorvastatin, od kojih je 7 bilo mlađe od 6 godina, 121 pacijent je bilo uzrasta od 6 do 9 godina i 392 pacijenata je bilo uzrasta od 10 do 17 godina. Prema dostupnim podacima, učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod djece slična je kao kod odraslih.

Sljedeća neželjena dejstva su prijavljena kod primjene drugih statina:

- Seksualna disfunkcija
- Depresija
- Izolovani slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (*vidjeti odjeljak 4.4.*)
- *Diabetes mellitus*: učestalost zavisi od prisustva ili odsustva faktora rizika (glukoza u krvi naštete $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje kod predoziranja atorvastatinom. U slučaju predoziranja terapija je simptomatska i suportivna, prema potrebi. Treba pratiti funkcionske testove jetre i vrijednosti CK u serumu. Zbog izraženog vezivanja atorvastatina za proteine plazme, hemodializa ne povećava značajno klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hipolipemici; Inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC kod: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizuje pretvaranje 3-hidroksi-3metil-glutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat, koji je prekursor sterola, uključujući holesterol. Triglyceridi i holesterol se u jetri ugradaju u VLDL i oslobađaju u plazmu kojom

se prenose do perifernih tkiva. Iz VLDL nastaju lipoproteini male gustine (LDL), koji se katabolizuju prvenstveno preko receptora koji imaju visoki afinitet za LDL (LDL-receptori).

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

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

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

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

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

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

Ateroskleroza

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

U grupi koja je primala atorvastatin, srednja razlika u promjeni volumena ateroma (primarni cilj ispitivanja), izražena u procentima u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p = 0,98), a u grupi koja je primala pravastatin (n = 249) +2,7% (p = 0,001). U poređenju sa pravastatinom, efekat atorvastatina je bio statistički značajan (p = 0,02). U ovoj studiji nije ispitivan efekat intenzivnog snižavanja lipida na kardiovaskularne krajnje ciljeve (npr. na potrebu za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda i koronarnu smrt).

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

Rezultati studije se odnose na dozu od 80 mg i ne mogu da se ekstrapoliraju na manje doze. Profili bezbjednosti i podnošljivosti bili su slični u obe ispitivane grupe.

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

Akutni koronarni sindrom

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

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

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

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

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

Atrovastatin je doveo do sljedećeg smanjenja apsolutnog i relativnog rizika:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs. placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika ¹ (%)	p-vrijednost
Fatalna koronarna bolest srca plus nefatalni infarkt miokarda	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Ukupni kardiovaskularni događaji i revaskularizacije	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹ Bazirano na razlici u učestalosti bitnih događaja koji su nastajali u toku prosečnog perioda praćenja od 3,3 godine.

Ukupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 vs. 212 događaja, $p = 0,17$ i 74 vs. 82 događaja, $p = 0,51$). U analizi prema polu (81% muškarac, 19% žena) povoljni efekat atorvastatina je postojao kod muškaraca, ali ne i kod žena, verovatno zbog manje učestalosti događaja u ovoj grupi. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet je bio brojčano veći kod žena (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Postojala je značajna interakcija sa osnovnom antihipertenzivnom terapijom. Učestalost nastanka primarnog cilja studije (fatalna koronarna bolest srca plus nefatalni infarkt miokarda) bila je značajno manja kod pacijenata na terapiji atorvastatinom i amlodipinom (HR 0,47 (0,32 - 0,69), $p = 0,00008$), što nije bio slučaj kod pacijenata na terapiji atenololom (HR 0,83 (0,59 - 1,17), $p = 0,287$).

U randomiziranoj, duplo slijepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj CARDS studiji (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) bio je ispitivan efekat atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest kod pacijenata sa dijabetesom tip II, uzrasta 40 - 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti u anamnezi, sa vrijednostima LDL holesterola $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i triglicerida $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Svi pacijenti su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: hipertenzija, aktivno pušenje, retinopatija, mikroalbuminurija ili makroalbuminurija.

Pacijenti su primali atorvastatin u dozi od 10 mg/dan ($n = 1.428$) ili placebo ($n = 1.410$) u toku, prosječno 3,9 godine.

Atrovastatin je doveo do sljedećeg smanjenja apsolutnog i relativnog rizika:

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

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

AIM - akutni infarkt miokarda; CABG - koronarno arterijska *bypass* hirurgija; IM - infarkt miokarda; PTCA - perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije bilo razlike u efektu liječenja između polova, starosti ili početnih vrijednosti LDL holesterola. Povoljan trend je primjećen kod mortaliteta (82 smrtna ishoda u placebo grupi vs. 61 smrtni ishod u atorvastatin grupi, $p = 0,0592$).

Rekurentni moždani udar

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

Atorvastatin je u dozi od 80 mg/dan smanjio rizik od fatalnog i nefatalnog moždanog udara za 15% u odnosu na placebo (HR 0,85; 95% CI, 0,72 - 1,00; $p = 0,05$ ili 0,84; 95% CI, 0,71 - 0,99; $p = 0,03$ nakon prilagođavanja u odnosu na početne faktore). Ukupni mortalitet bio je 9,1% (216/2.365) u grupi atorvastatina vs. 8,9% (211/2.366) u placebo grupi.

Iz *post-hoc* analize se vidi da je primjena 80 mg atorvastatina smanjila incidencu ishemiskog moždanog udara (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%; $p = 0,01$) i povećala incidencu hemoragičnog inzulta (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%; $p = 0,02$) u poređenju sa placebom:

- Rizik od hemoragičnog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su ušli u studiju sa prethodnim hemoragičnim moždanim udarom (7/45 atorvastatin vs. 2/48 placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84 - 19,57), a rizik od ishemiskog moždanog udara bio je sličan između grupa (3/45 atorvastatin vs. 2/48 placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik od hemoragičnog moždanog udara bio je veći kod pacijenata koji su ušli u studiju sa prethodnim lakunarnim infarktom (20/708 za atorvastatin vs. 4/701 za placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71 - 14,61), ali je rizik od ishemiskog moždanog udara bio manji kod ovih pacijenata (79/708 za atorvastatin vs. 102/701 za placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57 - 1,02). Moguće da je neto rizik od moždanog udara bio veći kod pacijenata sa prethodnim lakunarnim infarktom koji su dobijali 80 mg atorvastatina na dan.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

U drugom otvorenom ispitivanju s jednom grupom ispitanika, 271 dijete muškog i ženskog pola, uzrasta 6-15 godina, s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom primalo je atorvastatin u trajanju do tri godine. Za uključivanje u ispitivanje bilo je neophodno potvrditi dijagnozu heterozigotne porodične hiperholesterolemije, uz osnovnu vrijednost za LDL-C ≥ 4 mmol/l (približno 152 mg/dl). Ispitivanje je obuhvatilo 139 djece u prvom stepenu razvoja po Tanneru (uopšteno od 6 do 10 godina starosti). Početna doza atorvastatina (jednom dnevno) bila je 5 mg (tableta za žvakanje) kod djece mlađe od 10 godina. Djeca stara 10 godina i više primala su početnu dozu atorvastatina od 10 mg (jednom dnevno). Za svu djecu je mogla biti izvršena titracija na više doze kako bi se ostvarila ciljna vrijednost od $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Srednja doza kod djece starosti od 6 do 9 godina bila je 19,6 mg, a srednja doza kod djece starosti 10 godina i više iznosila je 23,9 mg.

Srednja (+/- SD) osnovna vrijednost za LDL-C bila je 6,12 (1,26) mmol/l, što je iznosilo približno 233 (48) mg/dl. Konačne rezultate možete pregledati u Tabeli 3 prikazanoj u nastavku.

Podaci su bili konzistentni s izostankom djelovanja lijeka na bilo koji od parametara rasta u razvoju (tj. visinu, težinu, indeks tjelesne mase, fazu razvoja po Tanneru, istraživačevu procjenu ukupne zrelosti i razvoja) kod pedijatrijskih i adolescentskih ispitanika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji su primali terapiju atorvastatinom tokom 3-godišnjeg ispitivanja. Nije zabilježena istraživačeva procjena djelovanja lijeka na visinu, težinu i indeks tjelesne mase prema starosti ili polu po posjeti.

TABELA 3. Djelovanje atorvastatina na smanjenje lipida kod dječaka i djevojčica adolescentske dobi s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (mmol/l)

Vremenska tačka	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Vrijednost na početku istraživanja	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Mjesec 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mjesec 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC= ukupni holesterol; LDL-C = lipoprotein niske gustine holesterol-C; HDL-C =lipoprotein visoke gustine holesterol -C; TG = triglyceridi; Apo B = apolipoprotein B; Vrijednost "Mjesec 36/ET" obuhvata podatke iz završne posjete za ispitanike koji su prekinuli učestvovanje prije planirane vremenske tačke od 36 mjeseci, kao i podatke nakon punih 36 mjeseci za ispitanike koji su u ispitivanju učestvovali punih 36 mjeseci; **=Vrijednost Mjesec 30 N za ovaj parameter je bila 207; ***= Osnovna vrijednost N za ovaj parametar je bila 270; **** = Vrijednost Mjesec 36/ET N za ovaj parametar je bila 243; #=g/l za Apo B.

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

U duplo slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje se kasnije nastavilo otvorenom fazom, bilo je uključeno 187 dječaka i djevojčica (u periodu poslije menarhe), uzrasta 10 - 17 godina (srednji uzrast 14,1 godina) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom ili teškom hiperholesterolemijom. Ispitanici su bili randomizirani u dve grupe koje su u toku 26 sedmica dobijale atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47), nakon čega su svi dobijali atorvastatin narednih 26 sedmica. Doziranje atorvastatina (jednom dnevno) bilo je 10 mg/dan u toku prve 4 sedmice, a ukoliko su vrijednosti LDL-holesterola bile iznad 3,36 mmol/l doza je bila povećana na 20 mg/dan. Atorvastatin je značajno snizio koncentraciju ukupnog holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi nakon 26 sedmica terapije u toku duplo slijepe faze.

Srednja vrijednost postignutog LDL-holesterola iznosila je 3,38 mmol/l (1,81 - 6,26 mmol/l) u grupi koja je primala atorvastatin, u poređenju sa 5,91 mmol/l (3,93 - 9,96 mmol/l) u placebo grupi u toku prvih 26 sedmica duplo slijepe faze studije.

Dodatno ispitivanje atorvastatina *versus* holestipol kod pedijatrijskih pacijenata sa hiperholesterolemijom uzrasta 10 - 18 godina pokazalo je da je atorvastatin (n = 25) doveo do signifikantnog sniženja LDL-holesterola nakon 26 sedmica ($p < 0,05$), u poređenju sa holestipolom (n = 31).

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

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

Evropska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s atorvastatinom koja uključuju djecu uzrasta od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperholesterolemije te ispitivanja koja uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne porodične hiperholesterolemije, kombinovane (mješovite) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

Prosječni volumen distribucije atorvastatina iznosi 381 l. Vezivanje atorvastatina za proteine plazme je $\geq 98\%$.

Biotransformacija

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 u orto- i parahidroksi derivate i različite proizvode beta-oksidacije. Pored drugih puteva, ovi proizvodi se dalje metabolišu preko glukuronizacije.

U *in vitro* uslovima, inhibicija HMG-CoA reduktaze putem orto- i parahidroksi metabolita je ekvivalentna inaktivaciji atorvastatina. Približno 70% cirkulišuće inhibicije HMG-CoA reduktaze nastaje zahvaljujući aktivnim metabolitima.

Izlučivanje

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

Atorvastatin je supstrat jetrenih transporter, polipeptida za prenos organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Specijalne grupe pacijenata

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

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

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

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

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

SLC1B1 polimorfizam: Hepatičko preuzimanje svih inhibitora HMG-CoA uključujući atorvastatin vrši se preko OATP1B1 transporter. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povišenog izlaganja atorvastatinu što može da poveća rizik od rabdomiolize (vidjeti odjeljak 4.4). Polimorfizam u genskom kodiranju OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta većom izloženošću atorvastatinu (PIK) u poređenju sa genotipskom varijantom (c.521TT). Genetski oštećeno preuzimanje atorvastatina u jetru je takođe moguće kod ovih pacijenata. Posljedice na efikasnost atorvastatina nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Atorvastatin nije imao mutageni i klastogeni potencijal u četiri *in vitro* i jednom *in vivo* testu. Atorvastatin nije bio kancerogen kod pacova, ali su velike doze kod miševa (PIK₀₋₂₄ je bio 6 - 11 puta veći u poređenju sa PIK kod ljudi nakon primjene najveće preporučene doze) izazvale hepatocelularni adenom kod mužjaka i hepatocelularni karcinom kod ženki.

Na osnovu eksperimentalnih studija može se zaključiti da inhibitori HMG-CoA reduktaze utiču na razvoj embriona i fetusa. Kod pacova, kunića i pasa atorvastatin ne utiče na fertilitet i nema teratogeno dejstvo. Međutim, u maternalno toksičnim dozama, fetalna toksičnost postoji i kod pacova i

kod kunića. Razvoj mладунčadi pacova je bio usporen i postnatalno preživljavanje je bilo smanjeno nakon izlaganja mладунčadi velikim dozama atorvastatina. Kod pacova je potvrđen placentarni transfer. Kod pacova su koncentracije atorvastatina u plazmi bile slične onim u mlijeku. Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Jezgro tablete:

- Cellactose® (Laktoza, monohidrat; Celuloza)
- Destab Calcium Carbonate® (Kalcijum-karbonat; Skrob, preželatinizirani)
- Hipromeloza
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat.

Film:

Opadry® YS-1-7040 White (Hipromeloza; Makrogol; Titan-dioksid; Talk).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci. Lijek ne treba upotrebljavati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Blister od oPa/AI/PVC//AI folije. Pakovanje sadrži 30 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVODAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HYPOLIP, film tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-7186/20 od 16.03.2021.

HYPOLIP, film tableta, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-7187/20 od 16.03.2021.

HYPOLIP, film tableta, 30 x 40 mg: 04-07.3-2-7188/20 od 16.03.2021.

