

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tulip 10 mg filmom obložene tablete
Tulip 20 mg filmom obložene tablete
Tulip 40 mg filmom obložene tablete
Tulip 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tulip 10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 27,25 mg laktoze (kao monohidrat)

Tulip 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 54,5 mg laktoze (kao monohidrat)

Tulip 40 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 109,0 mg laktoze (kao monohidrat)

Tulip 80 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 218,0 mg laktoze (kao monohidrat)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tulip 10 mg

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «A 10» na jednoj strani, promjera 6.5 mm ± 0.3 mm.

Tulip 20 mg

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «A 20» na jednoj strani i urezom na drugoj strani, promjera 8.0 mm ± 0.3 mm.

Tulip 40 mg

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «A 40» na jednoj strani i križnim urezom na drugoj strani, promjera 10.0 mm ± 0.3 mm.

Tulip 80 mg

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «A 80» na jednoj strani i križnim urezom na drugoj strani, promjera 13.5 mm ± 0.3 mm.

Tablete od 20 mg, 40 mg i 80 mg se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Tulip je indiciran, uz obveznu dijetu, za snižavanje povišenog ukupnog kolesterola (total-C), LDL-kolesterola (LDL-C), apolipoproteina B i triglicerida u odraslih bolesnika, adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (mješovitu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Tulip je indiciran i za snižavanje povišenog ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u odraslih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak drugim mjerama za snižavanje lipida (npr. LDL afereza), ili ako te mjere nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Tulip je također indiciran za prevenciju kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visok rizik za pojavu prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1.), kao dodatak uz korekciju ostalih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja lijekom Tulip, bolesnike je potrebno staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola, koja se mora nastaviti i tijekom terapije.

Doziranje je potrebno individualno prilagoditi ovisno o početnim vrijednostima LDL-kolesterola, cilju terapije i odgovoru bolesnika na liječenje.

Uobičajena početna doza iznosi 10 mg jednom dnevno. Doziranje je potrebno prilagođavati u razmacima od 4 tjedna ili više. Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (mješovita) hiperlipidemija

U većine bolesnika, kontrola se postiže dozom od 10 mg jednom dnevno. Odgovor na liječenje očituje se unutar 2 tjedna, a maksimalni odgovor se obično postiže unutar 4 tjedna liječenja i održava se dugotrajnim liječenjem.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Početna doza iznosi 10 mg jednom dnevno. Doziranje je potrebno individualno prilagođavati svaka 4 tjedna do ukupne dnevne doze od 40 mg. Zatim se doza može povećati do maksimalne dnevne doze od 80 mg ili se dnevna doza od 40 mg može kombinirati s lijekom koji veže žučne kiseline.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

Dnevna doza u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iznosi od 10 do 80 mg (vidjeti dio 5.1.). Atorvastatin je potrebno primijeniti kao dodatak drugoj terapiji za snižavanje vrijednosti lipida (npr. LDL afereza), ili ako drugu terapiju nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U ispitivanjima primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, dnevna doza je iznosila 10 mg. Veće doze mogu biti potrebne kako bi se postigle vrijednosti (LDL) kolesterola prema važećim smjernicama.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Tulip je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Tulip je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

Primjena atorvastatina mora se provoditi pod kontrolom specijalista s iskustvom u liječenju hiperlipidemije kod djece, uz redovitu procjenu rezultata liječenja.

U djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza je 10 mg atorvastatina dnevno (vidjeti dio 5.1.). Doza se može titrirati do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Dozu je potrebno individualno prilagođavati u intervalima od 4 tjedna ili češće, prema preporučenom cilju liječenja. Titracija doze do 80 mg dnevno je potkrijepljena podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

Tulip se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 10 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene atorvastatina u djece u dobi od 6 do 10 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Za primjenu u ovoj populaciji mogu biti prikladniji drugi farmaceutski oblici/jačine.

Način primjene

Kroz usta.

Lijek se primjenjuje u jednoj dozi, a može se uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Tulip je kontraindiciran u bolesnika:

- koji su preosjetljivi na atorvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti transaminaza u serumu (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) (vidjeti dio 4.2.)
- koji uzimaju glekaprevir/pibrentasvir, antivirusne lijekove za liječenje hepatitisa C (vidjeti dio 4.5.)
- tijekom trudnoće, dojenja i u žena u generativnoj dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinak na jetru

Testove funkcije jetre potrebno je obaviti prije početka liječenja i kasnije ih periodično ponavljati. U bolesnika u kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na oštećenje funkcije jetre, potrebno je obaviti testove funkcije jetre. Bolesnike u kojih su se povisile vrijednosti transaminaza, potrebno je pratiti sve dok se vrijednosti ne normaliziraju. Ako porast transaminaza koji je trostruko viši od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primjene lijeka Tulip (vidjeti dio 4.8.).

Tulip je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција moždanog udara agresivnim sniženjem razine kolesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

Post-hoc analiza podtipova moždanog udara u bolesnika koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (engl. *coronary heart disease, CHD*), a koji su nedavno doživjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), pokazala je veću učestalost hemoragijskog moždanog udara u bolesnika koji su započeli liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo. Povećani rizik je posebno opažen u bolesnika koji su prilikom uključivanja u kliničko ispitivanje u anamnezi imali hemoragijski moždani udar ili lakunarni infarkt.

U bolesnika s hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom u anamnezi, omjer rizika i koristi primjene atorvastatina u dozi od 80 mg je nejasan, zbog čega je potrebno pažljivo procijeniti mogući rizik od hemoragijskog moždanog udara prije početka liječenja (vidjeti dio 5.1.).

Učinak na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mijalgiju, miozitis i miopatiju, što može napredovati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajnim povišenjem vrijednosti kreatin kinaze (CK - za više od deset puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinima.

Miastenija gravis

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijeka Tulip potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Također je zabilježeno ponovno pojavljivanje prilikom naknadne primjene istog ili drugog statina.

Intersticijska bolest pluća

Prilikom primjene nekih statina, zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja bolesnika (umor, gubitak tjelesne težine, vrućica). U slučaju sumnje na razvoj intersticijske bolesti pluća, liječenje statinima potrebno je prekinuti.

Diabetes mellitus

Određeni dokazi pokazuju da statini kao skupina povisuju vrijednosti glukoze u krvi i u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika uslijed primjene statina nadvladava ovaj rizik i stoga se ne preporučuje prekid liječenja statinima. U bolesnika s povećanim rizikom za razvoj dijabetesa (glukoza u krvi natašte: 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišena razina triglicerida, hipertenzija), potreban je klinički i biokemijski nadzor, sukladno nacionalnim smjernicama.

Prije početka liječenja

Atorvastatin se mora propisivati s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu.

U sljedećim situacijama potrebno je odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) prije početka liječenja statinima:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih bolesti mišića
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratom u anamnezi
- prijašnje bolesti jetre i/ili prekomjerna konzumacija alkohola
- u starijih bolesnika (dob > 70 godina) potrebno je razmotriti provođenje mjera opreza, s obzirom na prisutnost drugih predisponirajućih faktora rizika za rabdomiolizu

- slučajevi u kojima može doći do porasta koncentracije statina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5.) i primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2.)

U navedenim situacijama potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika liječenja, uz preporuku pažljivog kliničkog praćenja bolesnika.

Ukoliko su početne vrijednosti CK značajno povišene (> 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti – engl. *upper limit of normal*, ULN), liječenje se ne smije započeti.

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze (CK)

Kreatin kinaza (CK) se ne smije mjeriti nakon većih napora ili ako postoje bilo kakvi drugi uzroci povišenja razine CK, jer to otežava tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ukoliko su početne vrijednosti CK značajno povišene (> 5 puta ULN), mjerenje je potrebno ponoviti unutar 5 do 7 dana, radi potvrde nalaza.

Tijekom liječenja

- Bolesnike se mora upozoriti da odmah prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, posebice ako su praćeni malaksalošću ili vrućicom.
- Ukoliko se takvi simptomi jave tijekom liječenja atorvastatinom, potrebno je izmjeriti razinu CK. Ako su razine CK značajno povišene (> 5 puta ULN), liječenje je potrebno prekinuti.
- Ukoliko su mišićni simptomi teški ili ometaju normalno funkcioniranje bolesnika, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja, čak i ako su razine CK povišene ≤ 5 puta ULN.
- Ukoliko se simptomi povuku i razine CK vrate u granice normalnih vrijednosti, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili nekog drugog statina u najmanjoj dozi, uz pažljivo praćenje bolesnika.
- Liječenje atorvastatinom mora se prekinuti kod klinički značajnog povišenja razina CK (> 10 puta ULN) ili ako se posumnja ili dijagnosticira rabdomioliza.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Rizik za nastanak rabdomiolize je povećan kod istodobne primjene atorvastatina i drugih lijekova koji mogu povisiti koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/tritonavir itd.). Rizik od miopatije također može biti povećan kod istodobne primjene atorvastatina i gemfibrozila, drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvira/sofosbuvira), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina. Stoga, ako je moguće, potrebno je razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija s atorvastatinom.

U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodna, potrebno je pažljivo procijeniti korist i rizik takvog liječenja. Preporučuje se smanjenje maksimalne doze atorvastatina u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu povisiti koncentraciju atorvastatina u plazmi. Pored toga, u slučaju jakih inhibitora CYP3A4, potrebno je razmotriti primjenu manje početne doze atorvastatina i odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene Tulip filmom obloženih tableta u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, razine CK-a treba mjeriti 2 – 3 puta tjedno, a bolesnike treba pomno pratiti kako bi se uočili bilo koji znakovi ili simptomi koji bi mogli upućivati na miopatiju.

Tulip se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom, kao ni unutar 7 dana od prestanka uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika u kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, potrebno je prekinuti liječenje statinima za vrijeme trajanja terapije fusidatnom kiselinom. Postoje izvješća o pojavi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (uključujući i

one sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je savjetovati bolesnike da odmah zatraže savjet liječnika ukoliko imaju bilo kakve simptome slabosti, boli ili osjetljivosti mišića.

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

U iznimnim okolnostima, kada je potrebno produljiti sistemsku uporabu fusidatne kiseline (npr, za liječenje teških infekcija), istodobna primjena lijeka Tulip i fusidatne kiseline mora se individualno procijeniti pod strogim liječničkim nadzorom.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

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

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2.).

Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povišenja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i kod istodobne primjene atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do značajnog povišenja koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije u nastavku). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu atorvastatina i jakih CYP3A4 inhibitora (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 proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) kad god je to moguće. U slučajevima kad istodobnu primjenu nije moguće izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje početne i maksimalne doze atorvastatina, te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povisiti koncentraciju atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Opažen je povećan rizik od miopatije prilikom primjene eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcija koje bi procjenjivale učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. Amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Potrebno je razmotriti smanjenje maksimalne doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor bolesnika nakon uvođenja ili prilagođavanja doze umjerenog inhibitora CYP3A4.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena atorvastatina s induktorima CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, pripravci s gospinom travom) može dovesti do varijabilnih sniženja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvojnog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos u hepatocite), preporučuje se primjena atorvastatina s

rifampicinom u isto vrijeme, budući da je odgođena primjena atorvastatina nakon rifampicina povezana sa značajnim sniženjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, utjecaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, te stoga je potrebno pratiti djelotvornost lijeka kada se istodobna primjena ne može izbjeći.

Inhibitori transportera

Inhibitori transportnih proteina mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina (OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP) koji sudjeluju u distribuciji atorvastatina, te dovode do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportera, odgovornih za unos u jetru, na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se razmotriti smanjenje doze atorvastatina i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Ne preporučuje se primjena atorvastatina u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.4.).

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline

Primjena fibrata u određenim slučajevima je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka tih poremećaja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se primijeniti najmanju dozu atorvastatina kojom se postiže terapijski cilj, te je potrebno odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Ezetimib

Primjena ezetimiba kao monoterapije povezana je s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka tih poremećaja može se povećati istodobnom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

Kolestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su snižene (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) prilikom istodobne primjene kolestipola i atorvastatina. Međutim, učinak na lipide bio je izraženiji pri istodobnoj primjeni, nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Iako mehanizam ove interakcije nije poznat, postoje izvješća o pojavi rabdomiolize (i ona sa smrtnim ishodom) uslijed istodobne primjene u bolesnika.

Tijekom sistemskog liječenja fusidatnom kiselinom, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Tulip (vidjeti dio 4.4.).

Kolhicin

Iako studije interakcija nisu provedene, prijavljeni su slučajevi miopatije kod istodobne primjene atorvastatina i kolhicina. Potreban je oprez prilikom propisivanja ove kombinacije lijekova.

Daptomicin: Prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4.).

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]

Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (14. - 21. dan)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	9,4	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8 sati, 10 dana	20 mg jednokratno	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	5,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg, preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tijekom 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, s povećanjem na 400 mg dva puta dnevno 8. dan, 4. - 18. dan, 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg, preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,3	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jednokratno	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	2,3	
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg jednokratno	3,29	
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 ml jednom dnevno*	40 mg jednokratno	1,37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg jednokratno	1,51	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg jednokratno	1,33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.

Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg jednokratno	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g dva puta dnevno, 24 tjedana	40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida 30 ml četiri puta dnevno, 17 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (primjena u isto vrijeme)	40 mg jednokratno	1,12	Ako se istodobna primjena rifampicina i atorvastatina ne može izbjeći, onda ih se preporučuje uzimati u isto vrijeme uz kliničko praćenje.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojena primjena)	40 mg jednokratno	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	1,35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	1,03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	2,3	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Dnevna doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže boceprevir.
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana	8,3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3.).
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg jednokratno	1,95	Dnevna doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

^x Istodobno primijenjen lijek + atorvastatin naspram samo atorvastatin.

[#] Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5. radi kliničkog značaja.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati koncentraciju lijeka u plazmi koji se metabolizira putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpa smanjuje AUC aktivnog orto-hidroksi metabolita za 20,4 %. Velike količine soka od grejpa (> 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećavaju AUC atorvastatina 2,5 x te AUC aktivnog (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1,3 x.

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

Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Digoksin

Pri istodobnoj primjeni ponavljajućih doza digoksina i atorvastatina u dozi od 10 mg, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady-state*) su blago porasle. Potrebno je odgovarajuće praćenje bolesnika koji uzimaju digoksin.

Oralni kontraceptivi

Istodobnom primjenom lijeka Tulip i oralnih kontraceptiva povisuje se koncentracija noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

Kliničko ispitivanje koje je uključivalo bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom pokazalo je da pri istodobnoj primjeni atorvastatina u dnevnoj dozi od 80 mg i varfarina dolazi do blagog smanjenja protrombinskog vremena (otprilike 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana liječenja), koje se normaliziralo unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom. Iako su primijećeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajne antikoagulacijske interakcije, prije početka terapije atorvastatinom potrebno je utvrditi protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Također, potrebno je učestalije mjeriti protrombinsko vrijeme nakon uvođenja atorvastatina kako bi se spriječila značajna promjena protrombinskog vremena. Kada se dokumentira stabilno protrombinsko vrijeme, potrebno ga je pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine terapija, potrebno je ponoviti istu proceduru. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjen lijek		
	Lijek/doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	*Fenazon 600 mg jednokratno	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednokratno	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

[&] Istodobno primijenjen lijek + atorvastatin naspram samo atorvastatin.

* Istodobna primjena ponavljajućih doza atorvastatina i fenazona pokazala je manji ili gotovo nikakav učinak na klirens fenazona.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijek-lijek provedena su samo u odraslih. Razmjernost interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Ranije navedene interakcije i upozorenja iz dijela 4.4. potrebno je uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u generativnoj dobi

Tulip je kontraindiciran u žena u generativnoj dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni atorvastatina u trudnica. Zabilježeni su rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

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

Tulip je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3.).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Tulip je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, atorvastatin nije pokazao utjecaj na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tulip zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 16066 bolesnika koji su uzimali atorvastatin (n = 8755) ili placebo (n = 7311) tijekom razdoblja od prosječno 53 tjedna, 5,2 % bolesnika je prekinulo liječenje zbog nuspojava u skupini koja je uzimala atorvastatin, u usporedbi s 4,0 % bolesnika iz placebo skupine.

Temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, sigurnosni profil atorvastatina prikazan je prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti nuspojava.

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

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Često: alergijske reakcije

Vrlo rijetko: anafilaktička reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hiperglikemija

Manje često: hipoglikemija, povećanje tjelesne težine, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more, nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

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

Rijetko: periferna neuropatija
Nepoznato: miastenija gravis

Poremećaji oka

Manje često: zamućen vid
Rijetko: poremećaj vida
Nepoznato: okularna miastenija

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus
Vrlo rijetko: gubitak sluha

Krvožilni poremećaji

Rijetko: vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: faringolaringealna bol, epistaksa

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, proljev
Manje često: povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, eruktacija, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: hepatitis
Rijetko: kolestaza
Vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus, alopecija
Rijetko: angioneurotski edem, bulozni osip uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, lihenoidna reakcija na lijek

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mijalgija, artralgiya, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, bol u leđima
Manje često: bol u vratu, mišićni umor
Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendinopatija, ponekad praćena rupturom
Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

Često: poremećaji testova jetrene funkcije, povišena razina kreatin kinaza u krvi
Manje često: urin pozitivan na prisutnost leukocita

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, prijavljen je porast serumskih transaminaza u bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan, o dozi ovisan i reverzibilan porast (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) razine serumskih transaminaza uočen je u 0,8 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin.

Porast razine serumske kreatin kinaze (CK) (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) uočen je u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je usporedivo s drugim inhibitorima HMG-

CoA reduktaze u kliničkim ispitivanjima. Razine više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti zabilježene su u 0,4 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeće su nuspojave zabilježene kod primjene nekih statina:

- seksualna disfunkcija
- depresija
- pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4.)
- diabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Pedijatrijska populacija

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

Klinički podaci o sigurnosti primjene lijeka uključuju podatke za 520 pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Među njima je bilo 7 bolesnika mlađih od 6 godina, 121 u rasponu između 6 i 9 godina te 392 u rasponu između 10 i 17 godina. Na temelju dostupnih podataka, učestalost, vrsta i težina nuspojava u pedijatrijskih bolesnika su bile usporedive s onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog liječenja kod predoziranja lijekom Tulip. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno liječiti simptomatski i prema potrebi poduzeti suportivne mjere.

Potrebno je pratiti testove jetrene funkcije i vrijednosti CK u serumu. Zbog opsežnog vezanja za proteine plazme, ne može se očekivati da bi hemodijaliza znatnije povećala klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze; ATK oznaka: C10AA05

Mehanizam djelovanja

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat, prekursor sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. Lipoproteini niske gustoće (LDL) nastaju iz VLDL-a i kataboliziraju se putem receptora s visokim afinitetom za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava razinu kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu kolesterola u jetri, te povećava broj LDL receptora na površini hepatocita, čime se pospešuje vezanje i katabolizam LDL-a.

Atorvastatin smanjuje stvaranje i broj čestica LDL-a. Također uzrokuje značajan i trajan porast aktivnosti LDL receptora, što je povezano s povoljnom promjenom kakvoće cirkulirajućih čestica LDL-a u krvi. Atorvastatin je učinkovit u sniženju LDL-kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, populacijom koja obično ne reagira na liječenje hipolipemicima.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima učinka pojedinih doza, pokazalo se da atorvastatin snižava razinu ukupnog kolesterola (30 % – 46 %), LDL-kolesterola (41 % – 61 %), apolipoproteina B (34 % – 50 %) i triglicerida (14 % – 33 %), istodobno uzrokujući varijabilni porast vrijednosti HDL-kolesterola i apolipoproteina A₁. Ovi rezultati konzistentni su u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, neobiteljskim oblicima hiperkolesterolemije i mješovitom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnoj o inzulinu.

Dokazano je da sniženje razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i apolipoproteina B smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

U multicentričnom otvorenom istraživanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo mogućnost faze nastavka ispitivanja neodređenog vremenskog trajanja, 335 bolesnika uzimalo je atorvastatin u dozama do 80 mg/dan. Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija potvrđena je u 89 bolesnika, kod kojih je srednji postotak sniženja LDL-kolesterola iznosio otprilike 20 %.

Ateroskleroza

U REVERSAL ispitivanju (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering*), učinak intenzivnog sniženja razine lipida atorvastatinom u dozi od 80 mg i uobičajeni stupanj sniženja razine lipida pravastatinom u dozi od 40 mg u liječenju koronarne ateroskleroze procjenjivan je pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUZV) u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću tijekom angiografije. U ovom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, IVUZV je proveden na početku, te nakon 18 mjeseci liječenja u 502 bolesnika. U skupini bolesnika liječenih atorvastatinom (n = 253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene ukupnog volumena ateroma (primarna mjera ishoda), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4 % (p = 0,98) u atorvastatinskoj skupini i +2,7 % (p = 0,001) u pravastatinskoj skupini (n = 249). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina bio je statistički značajan (p = 0,02). Učinak intenzivnog sniženja razine lipida na kardiovaskularne parametre (npr. potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istraživani u ovom ispitivanju.

U skupini bolesnika liječenih atorvastatinom, LDL-kolesterol je snižen na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l ± 0,8 (78.9 mg/dl ± 30) u odnosu na početnu vrijednost od 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), dok u skupini bolesnika liječenih pravastatinom, LDL-kolesterol je bio snižen na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) u odnosu na početnu vrijednost od 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je također značajno snizio srednju vrijednost ukupnog kolesterola za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), srednju vrijednost triglicerida za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) te srednju vrijednost apolipoproteina B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Dodatno, atorvastatin je povisio srednju vrijednost HDL-kolesterola za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = nije značajno) i snizio srednju vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) za 36,4 % (pravastatin: -5,2 %, p < 0,0001).

Rezultati ispitivanja postignuti su dozom atorvastatina od 80 mg te se ne mogu ekstrapolirati na manje doze.

Sigurnosni profil i podnošljivost u obje skupine bili su usporedivi.

Učinak intenzivnog sniženja razine lipida na glavne kardiovaskularne ciljeve liječenja nije bio istraživani u ovom ispitivanju. Temeljem toga, klinički značaj ovih rezultata na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja je nepoznat.

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL kliničkom ispitivanju, ocjenjivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg kod 3086 bolesnika (atorvastatin: n = 1538; placebo: n = 1548) s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda bez Q-vala ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tijekom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je 16 tjedana. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan produljilo je vrijeme do pojave kombiniranog primarnog krajnjeg ishoda (smrtni ishod bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju), ukazujući na smanjenje rizika za 16 % (p = 0,048). Smanjeni rizik je uglavnom bio posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26 % (p = 0,018).

Ostale sekundarne krajnje mjere ishoda nisu postigle statističku značajnost (placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Sigurnosni profil atorvastatina u MIRACL kliničkom ispitivanju u skladu je s navodima u dijelu 4.8.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 do 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine te s ukupnim kolesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dL). Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna faktora rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarna bolest u nekog od najbližih rođaka, omjer ukupni kolesterol : HDL > 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifična abnormalnost EKG-a, proteinurija/albuminurija. Uključeni bolesnici nisu imali visoki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

U ovom ispitivanju bolesnici su uzimali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovnu terapiju) te atorvastatin u dnevnoj dozi od 10 mg (n = 5168) ili placebo (n = 5137).

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog kardiovaskularnog rizika bio je kako slijedi:

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

¹Temeljeno na razlici stope bitnih događaja tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,3 godine.

Ukupna smrtnost (185 vs. 212 događaja, p = 0,17) i kardiovaskularna smrtnost (74 vs. 82 događaja, p = 0,51) nisu bile značajno smanjene. U analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), povoljan učinak atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, vjerojatno uslijed manje stope događaja u ženskoj podskupini. Opća smrtnost (38 vs. 30) i kardiovaskularna smrtnost (17 vs. 12) bile su brojčano veće u žena, ali bez statističke značajnosti. Također je uočen i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarna mjera ishoda (fatalna koronarna bolest i nefatalni infarkt miokarda) bila je značajno smanjena u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovnu antihipertenzivnu terapiju uzimala amlodipin (omjer rizika 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ali ne i u skupini koja je kao osnovnu terapiju uzimala atenolol (omjer rizika 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), u koje je bilo uključeno 2838 bolesnika bolesnika s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i s LDL-kolesterolom $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) te trigliceridima $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Dodatno, svi su bolesnici imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: hipertenziju, naviku pušenja, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Bolesnici su uzimali atorvastatin u dnevnoj dozi od 10 mg (n = 1428) ili placebo (n = 1410) tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog kardiovaskularnog rizika bio je kako slijedi:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs. placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika(%) ¹	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (akutni infarkt miokarda sa ili bez smrtnog ishoda, tihi infarkt miokarda, akutna smrt od koronarne bolesti srca, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Infarkt miokarda (akutni infarkt miokarda sa ili bez smrtnog ishoda, tihi infarkt miokarda)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Moždani udar (sa ili bez smrtnog ishoda)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Na osnovi razlike u bitnim događajima tijekom prosječnog praćenja od 3,9 godina.

CABG (engl. *coronary artery bypass graft*) – koronarna arterijska prenosnica; PTCA (engl. *percutaneous transluminal coronary angioplast*) – perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije primijećena razlika u učinku liječenja ovisno o spolu, dobi ili početnoj razini LDL-kolesterola. Primijećen je pozitivni pomak u pogledu stope smrtnosti (82 smrti u placebo skupini naspram 61 smrti u skupini bolesnika liječenih atorvastatinom, p = 0,0592).

Rekurentni moždani udar

U ispitivanju pod nazivom „Prevenција moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*), uspoređivan je učinak atorvastatina u dnevnoj dozi od 80 mg s placebo na pojavu moždanog udara u 4731 bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (CHD). 60 % ispitanika bilo je muškog spola, raspon dobi 21 - 92 godina (prosječna dob 63 godine), a prosječna početna vrijednost LDL-a iznosila je 133 mg/dl (3,4 mmol/l).

U bolesnika liječenih atorvastatinom, prosječna vrijednost LDL-kolesterola iznosila je 73 mg/dl (1,9 mmol/l), a u bolesnika koji su uzimali placebo 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Prosječno vrijeme praćenja bilo je 4,9 godina.

Primarni ishod ispitivanja (moždani udar sa ili bez smrtnog ishoda) smanjen je za 15 % u skupini koja je uzimala atorvastatin u dozi od 80 mg (omjer rizika 0,85; 95 % CI, 0,72 – 1,00; p = 0,05 ili 0,84; 95 % CI, 0,71 - 0,99; p = 0,03 nakon prilagodbe u odnosu na početne faktore), u usporedbi s placebo.

Opća smrtnost je bila 9,1 % (216 / 2365) u skupini bolesnika koji su uzimali atorvastatin, u odnosu na 8,9 % (211 / 2366) u skupini bolesnika koji su uzimali placebo.

Post-hoc analizom utvrđeno je kako je atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio incidenciju ishemijskog moždanog udara (218 / 2365; 9,2 % vs. 274 / 2366; 11,6 %, $p = 0,01$) i povećao incidenciju hemoragijskog moždanog udara (55 / 2365; 2,3 % vs. 33 / 2366; 1,4 %, $p = 0,02$), u usporedbi s placebom.

- Rizik za pojavu hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su uzimali atorvastatin i prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7 / 45 za atorvastatin vs. 2 / 48 za placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik za ishemijski moždani udar bio podjednak za obje skupine (3 / 45 za atorvastatin vs. 2 / 48 za placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik za pojavu hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su uzimali atorvastatin i prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20 / 708 za atorvastatin vs. 4 / 701 za placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71 - 14,61), dok je rizik za ishemijski moždani udar bio manji u toj skupini bolesnika (79 / 708 za atorvastatin vs. 102 / 701 za placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Moguće je da je ukupni rizik za moždani udar povećan u bolesnika koji su već pretrpjeli lakunarni infarkt, a uzimaju atorvastatin u dozi od 80 mg/dan.

U podskupini bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom, stopa opće smrtnosti bila je 15,6 % u onih koji su uzimali atorvastatin (7 / 45), odnosno 10,4 % u bolesnika koji su uzimali placebo (5 / 48). U podskupini bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom, opća smrtnost bila je 10,9 % u bolesnika koji su uzimali atorvastatin (77 / 708), odnosno 9,1 % u onih koji su uzimali placebo (64 / 701).

Pedijatrijska populacija

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

Otvoreno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana, u kojem se ispitivala farmakokinetika, farmakodinamika te sigurnost primjene i podnošljivost atorvastatina, provedeno je u djece i adolescenata s genetski potvrđenom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i osnovnim LDL-kolesterolom ≥ 4 mmol/l. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 39 djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Kohorta A je uključivala 15 djece u dobi od 6 do 12 godina, u stadiju 1 po Tanneru. Kohorta B je uključivala 24 djece u dobi od 10 do 17 godina, u stadiju ≥ 2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina za Kohortu A iznosila je 5 mg dnevno u obliku tableta za žvakanje i 10 mg dnevno u obliku tableta za Kohortu B. Bilo je dozvoljeno udvostručenje doze atorvastatina ukoliko ispitanik do 4. tjedna liječenja nije postigao ciljnu razinu LDL-kolesterola $< 3,35$ mmol/l, uz dobru podnošljivost atorvastatina.

Srednje vrijednosti LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola, VLDL-kolesterola i apolipoproteina B snižene su do 2. tjedna liječenja kod svih ispitanika. U bolesnika u kojih je doza udvostručena, uočena su dodatna sniženja pri prvoj procjeni nakon 2 tjedna od povećanja doze. Srednji postotak sniženja lipidnih parametara bio je sličan u obje kohorte, neovisno jesu li bolesnici uzimali početnu ili udvostručenu dozu. U 8. tjednu liječenja, postotak promjene u razini LDL-kolesterola u odnosu na početnu vrijednost iznosio je približno 40 %, a postotak promjene ukupnog kolesterola 30 % tijekom cijelog raspona izlaganja.

U drugom otvorenom ispitivanju s jednim krakom, 271 djece oba spola s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 15 godina liječeno je atorvastatinom u razdoblju do tri godine. Uključenje u ispitivanje je zahtijevalo potvrđenu heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju i početne razine LDL-C ≥ 4 mmol/l (približno 152 mg/dl). U ispitivanje je uključeno 139 djece u stadiju 1 po Tanneru (u pravilu u dobi od 6 do 10 godina). Početna doza atorvastatina je iznosila 5 mg jednom dnevno (tableta za žvakanje) u djece mlađe od 10 godina. Djeca u dobi od 10 godina i starija na početku su uzimala 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Svim ispitanicima se doza mogla titrirati radi postizanja ciljne razine LDL-C $< 3,35$ mmol/l. Srednja doza za djecu u dobi od 6 do 9 godina je iznosila 19,6 mg, dok je srednja doza za djecu u dobi od 10 godina i starije iznosila 23,9 mg.

Srednja početna vrijednost LDL-C (+/- SD) je bila 6,12 (1,26) mmol/l, što odgovara približno 233 (48) mg/dl. Za konačne rezultate vidjeti Tablicu 3.

Podaci iz ispitivanja su bili konzistentni s izostankom učinka lijeka na parametre rasta i razvoja (tj. visinu, tjelesnu težinu, BMI, Tannerov stadij, procjenu ispitivača o cjelokupnom sazrijevanju i razvoju) u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su uzimali atorvastatin tijekom 3 godine. Prilikom posjeta ispitivača, nisu zabilježeni učinci lijeka na tjelesnu težinu, visinu, BMI po dobi ili spolu.

Tablica 3: Učinci atorvastatina na snižavanje razine lipida (mmol/l) u adolescenata oba spola s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

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

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

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

U dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju nakon kojeg je uslijedila otvorena faza, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (srednja dob 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (OH) ili teškom hiperkolesterolemijom je randomizirano na atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47) tijekom prvih 26 tjedana, a nakon toga su svi uzimali atorvastatin tijekom drugih 26 tjedana. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg tijekom prva 4 tjedna te je povećana na 20 mg ukoliko je LDL-kolesterol bio > 3,36 mmol/l. Atorvastatin je značajno snizio razinu ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tijekom 26 tjedana faze dvostruko-slijepog ispitivanja. Srednja postignuta vrijednost LDL-kolesterola iznosila je 3,38 mmol/l (raspon: 1,81 - 6,26 mmol/l) u skupini koja je uzimala atorvastatin naspram 5,91 mmol/l (raspon: 3,93 - 9,96 mmol/l) u placebo skupini tijekom 26 tjedana faze dvostruko-slijepog ispitivanja.

Dodatno pedijatrijsko ispitivanje atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi između 10 i 18 godina pokazalo je da atorvastatin (N = 25) uzrokuje značajno sniženje LDL-kolesterola u 26. tjednu (p < 0.05), u usporedbi s kolestipolom (N = 31).

Ispitivanje vezano za milosrdno davanje atorvastatina bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom (uključujući i homozigotnu hiperkolesterolemiju) je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali atorvastatin titriran sukladno odgovoru na lijek (neki ispitanici su uzimali 80 mg atorvastatina dnevno). LDL-kolesterol je snižen za 36 % tijekom ispitivanja u trajanju od 3 godine.

Nije utvrđena dugotrajna djelotvornost terapije atorvastatinom u pedijatrijskoj dobi na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s atorvastatinom koja uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperkolesterolemije i djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, kombinirane (mješovite) hiperkolesterolemije, primarne hiperkolesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskih bolesnika).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se nakon primjene kroz usta brzo apsorbira; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{\max}) postiže se za jedan do dva sata. Opseg apsorpcije povećava se proporcionalno s dozom atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina nakon primjene filmom obloženih tableta iznosi 95 – 99 %, u usporedbi s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi približno 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze približno 30 %. Niska sistemska raspoloživost može se pripisati predsistemskom klirensu u sluznici probavnog sustava i/ili učinku prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija

Srednji volumen distribucije atorvastatina iznosi približno 381 l. Postotak vezanja za proteine plazme je ≥ 98 %.

Biotransformacija

Atorvastatin se djelovanjem citokroma P450 3A4 metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite produkte β -oksidacije. Osim drugih putova, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. *In vitro* inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima jednaka je kao inhibicija atorvastatinom. Približno 70 % inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu posljedica je djelovanja aktivnih metabolita.

Eliminacija

Atorvastatin se prvenstveno izlučuje putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Nije zabilježena značajnija enterohepatička recirkulacija lijeka. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina iz plazme čovjeka iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 20 - 30 sati, uslijed učinka aktivnih metabolita.

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

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi više su u zdravih starijih ispitanika nego u mlađih odraslih osoba, dok su učinci na lipide usporedivi s onima u populaciji mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, pedijatrijski bolesnici (6 - 17 godina) u stadiju 1 (N = 15) i stadiju ≥ 2 (N = 24) po Tanneru s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim razinama LDL-kolesterola ≥ 4 mmol/l uzimali su 5 ili 10 mg atorvastatina u obliku tableta za žvakanje, odnosno 10 ili 20 mg atorvastatina u obliku filmom obloženih tableta jednom dnevno. Tjelesna težina bila je jedina značajna ko-varijanta u FK modelu populacije koja je uzimala atorvastatin. Pravidni klirens atorvastatina primijenjenog kroz usta u pedijatrijskih ispitanika bio je sličan onome u odraslih bolesnika kada je izražen alometrijski prema tjelesnoj težini. Primijećeno je kontinuirano sniženje LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola tijekom cjelokupnog izlaganja atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Spol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena razlikuju se od onih u muškaraca (žene: C_{\max} približno 20 % viša, AUC približno 10 % niža). Razlike u izloženosti između spolova nemaju kliničkog značaja u djelovanju na lipide.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na koncentracije ili hipolipemički učinak atorvastatina i njegovih metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi značajno su povišene (C_{max} približno 16 puta, AUC približno 11 puta) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvane alkoholom (Child-Pugh B).

SLCO1B1 polimorfizam

Za unos inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, odgovoran je OATP1B1 transporter. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezuje se s 2,4 puta većom izloženošću bolesnika atorvastatinu (AUC), u odnosu na bolesnike bez ove genotipske varijante (c.521TT). U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom također je moguć genetski poremećaj unosa atorvastatina u jetru, no utjecaj na djelotvornost nije poznat.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su velike doze u miševa (6 - 11 puta veći AUC_{0-24h} u odnosu na izloženost u ljudi pri najvećim preporučenim dozama) pokazale pojavnost hepatocelularnih adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki.

Postoje dokazi iz ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i psa atorvastatin nije imao utjecaja na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za ženke, primijećena je fetalna toksičnost u štakora i kunića. Zabilježeni su odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno postnatalno preživljenje kada su majke izlagane velikim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentalnom transportu, a koncentracije atorvastatina u plazmi slične su onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična (PH 102)

kalcijev karbonat

laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena

hidroksipropilceluloza

polisorbat 80

magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza 2910

makrogol 6000

titanijev dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30, 60 ili 90 filmom obloženih tableta od 10 mg u (Al/OPA/PVC/Al) ili (PVC/PE/PVDC/Al) blisteru
30, 60 ili 90 filmom obloženih tableta od 20 mg u (Al/OPA/PVC//Al) ili (PVC/PE/PVDC/Al) blisteru
30 ili 60 filmom obloženih tableta od 40 mg u (Al/OPA/PVC/Al) ili (PVC/PE/PVDC/Al) blisteru
30 ili 60 filmom obloženih tableta od 80 mg u (Al/OPA/PVC/Al) ili (PVC/PE/PVDC/Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

Tulip 10 mg: HR-H-647553469

Tulip 20 mg: HR-H-751497399

Tulip 40 mg: HR-H-693927250

Tulip 80 mg: HR-H-081690558

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05.04.2012. / 22.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. listopada 2024.