

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hypolip, 10 mg, film tablete

Hypolip, 20 mg, film tablete

Hypolip, 40 mg, film tablete

INN: atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hypolip, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Hypolip, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Hypolip, 40 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Hypolip, 10 mg, film tablete

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete, dijametra 6 mm.

Hypolip, 20 mg, film tablete

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete, dijametra 8 mm.

Hypolip, 40 mg, film tablete

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete, dijametra 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

Lek Hypolip je indikovano kao dodatak dijeti za smanjenje povećanog nivoa ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B i triglicerida kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 10 godina ili starije, sa primarnom hiperholesterolemijom, uključujući familijarnu hiperholesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombinovanu (mešovitu) hiperlipidemiju (odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredrickson-ovoj klasifikaciji), kada ne reaguju adekvatno na dijetu i druge nefarmakološke mere.

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

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre uvođenja terapije lekom Hypolip pacijent treba da započne standardnu dijetu za smanjenje nivoa holesterola. Pacijent treba da ostane na dijeti za smanjenje nivoa holesterola tokom terapije lekom Hypolip.

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

Uobičajena početna doza je 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Prilagođavanje doze treba vršiti u intervalima od 4 nedelje ili dužim. Maksimalna doza je 80 mg atorvastatina jednom dnevno.

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (mešovita) hiperlipidemija

Za većinu pacijenata je dovoljna doza od 10 mg leka Hypolip jednom dnevno. Terapijski odgovor se vidi u toku 2 nedelje, a maksimalni terapijski odgovor se obično postiže u toku 4 nedelje. Postignuti terapijski odgovor se održava tokom hronične terapije.

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Dostupni su ograničeni podaci (videti odeljak 5.1).

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

Prevenција kardiovaskularnih oboljenja

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Istovremena primena sa drugim lekovima

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju atorvastatin i antivirusne lekove elbasvir/grazoprevir koji se koriste za lečenje hepatitisa C ili letermovir koji se koristi za profilaksu infekcije izazvane citomegalovirusom, atorvastatin ne bi trebalo davati u dozi većoj od 20 mg/dan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

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

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost primene preporučenih doza atorvastatina kod pacijenata starijih od 70 godina slične su onima koje se zapažaju u opštoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Hiperholesterolemija

Primenu u pedijatrijskoj populaciji treba da sprovedu samo lekari sa iskustvom u terapiji pedijatrijske hiperlipidemije, uz redovnu reevaluaciju stanja pacijenta sa ciljem procene uspešnosti terapije.

Preporučena početna doza atorvastatina za pacijente uzrasta 10 godina i starije sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom iznosi 10 mg dnevno (videti odeljak 5.1). Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno. Titraciju treba izvršiti prema individualnom terapijskom odgovoru pacijenta i podnošljivosti leka. Doze treba individualno prilagoditi prema preporučenim ciljevima terapije. Prilagođavanje doze treba vršiti u intervalima od 4 nedelje ili dužim. Podaci iz kliničkih studija kod odraslih osoba i ograničeni podaci iz kliničkih studija kod dece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom govore u prilog titraciji doze do 80 mg dnevno (videti odeljke 4.8 i 5.1).

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

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

Način primene

Lek Hypolip je namenjen za oralnu primenu. Propisanu dnevnu dozu treba uzeti odjednom, u bilo koje vreme u toku dana, nezavisno od hrane.

4.3. Kontraindikacije

Lek Hypolip je kontraindikovano kod:

- pacijenata sa preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim perzistentnim povećanim vrednostima transaminaza u serumu, trostruko većim od gornje granice referentnih vrednosti;
- trudnica i dojilja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste adekvatne mere kontracepcije (videti odeljak 4.6);
- pacijenata koji su na terapiji kombinacijom antivirusnih lekova glecaprevirom/pibrentasvirom, koji se koriste u terapiji hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre

Laboratorijske analize za praćenje funkcije jetre treba uraditi pre početka terapije i periodično u toku terapije. Kod pacijenata kod kojih se jave bilo koji znaci ili simptomi koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre, treba uraditi laboratorijske analize za praćenje funkcije jetre. Pacijente sa povećanim vrednostima transaminaza treba pratiti sve dok se vrednosti ne normalizuju. Ukoliko je povećanje vrednosti transaminaza perzistentno i trostruko veće od gornje granice referentnih vrednosti, preporučuje se smanjenje doze ili prekid terapije lekom Hypolip (videti odeljak 4.8).

Lek Hypolip treba propisivati uz oprez kod pacijenata koji konzumiraju veće količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција moždanog udara primenom agresivne terapije smanjenja nivoa holesterola (SPARCL studija)

Post-hoc analiza podtipova moždanog udara kod pacijenata bez koronarne bolesti srca koji su u nedavno imali moždani udar 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. Povećan rizik je posebno primećen kod pacijenata uključenih u studiju koji su prethodno imali hemoragijski moždani udar ili lakunarni infarkt. Odnos koristi i rizika od terapije atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom nije sa sigurnošću utvrđen. Zbog toga treba pažljivo proceniti potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara pre početka terapije atorvastatinom (videti odeljak 5.1).

Uticaj na skeletne mišiće

Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može, u retkim slučajevima, imati uticaja na skeletne mišiće i izazvati mialgiju, miozitis i miopatiju, koji mogu dalje da progrediraju do rabdomiolize, potencijalno po život ugrožavajućeg stanja koje se karakteriše značajnim povećanjem vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti), mioglobinemijom i mioglobinurijom, koja može dovesti do renalne insuficijencije.

Veoma retko su u toku ili nakon terapije pojedinim statinima prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM). Ovo stanje se karakteriše perzistentnom proksimalnom mišićnom slabošću i povećanom vrednošću kreatin kinaze u serumu, koja perzistira uprkos prekidu terapije statinima, prisustvom anti-HMG-CoA reduktaza antitela i poboljšava se primenom imunosupresivne terapije.

Pre početka terapije

Atorvastatin treba propisivati sa oprezom kod pacijenata sa faktorima rizika za rabdomiolizu. Pre početka terapije statinima treba odrediti vrednosti kreatinin kinaze (CK) u sledećim slučajevima:

- oštećenje funkcije bubrega;
- hipotireoidizam;
- nasledni poremećaj mišića u ličnoj ili porodičnoj anamnezi;
- miotoksično delovanje statina ili fibrata u anamnezi;
- oboljenje jetre u anamnezi i/ili konzumiranje veće količine alkohola;
- kod starijih pacijenata (uzrasta > 70 godina) neophodno je razmotriti potrebu za određivanjem vrednosti CK, s obzirom na prisustvo drugih predisponirajućih faktora za pojavu rabdomiolize;
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije sa lekovima (videti odeljak 4.5) i primena kod posebnih populacija uključujući genetske subpopulacije (videti odeljak 5.2).

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

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

Određivanje vrednosti kreatin kinaze

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

Za vreme terapije

- Pacijente treba savetovati da odmah prijave bilo koji bol u mišićima, grčeve ili slabost mišića, posebno ukoliko su praćeni malaksalošću ili povišenom telesnom temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi jave dok je pacijent na terapiji atorvastatinom, treba odrediti vrednosti CK. Ukoliko su ove vrednosti značajno povećane (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti), terapiju treba prekinuti.
- Ukoliko su simptomi u mišićima ozbiljni i prouzrokuju svakodnevne tegobe, čak i ako su vrednosti CK ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti, treba razmotriti prekid terapije.
- Ukoliko se simptomi povuku i vrednosti CK vrata na normalu, treba razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili uvođenje alternativnog statina, u najmanjoj dozi i uz pažljivo praćenje.
- Primena atorvastatina se mora prekinuti ukoliko dođe do klinički značajnog povećanja vrednosti CK (>10 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) ili ukoliko se ustanovi rabdomioliza ili se na nju sumnja.

Istovremena primena drugih lekova

Rizik od rabdomiolize se povećava kada se atorvastatin primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportni proteini (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itakonazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV-proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir i drugi). Osim toga, rizik od miopatije se takođe može povećati kod istovremene primene sa gemfibrozilom i drugim derivatima fibrinske kiseline, antivirusnim lekovima za terapiju hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevirom, telaprevirom, elbasvirom/grazoprevirom, ledipasvirom/sofosbuvikom), eritromicinom, niacinom ili ezetimibom. Ukoliko je moguće, umesto ovih lekova treba razmotriti primenu alternativne terapije, koja ne ulazi u interakciju sa atorvastatinom.

Ukoliko je neophodna istovremena primena navedenih lekova sa atorvastatinom, treba pažljivo proceniti odnos potencijalne koristi i rizika od istovremene terapije. Kada pacijenti primaju lekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se primena manje maksimalne doze atorvastatina. U slučaju istovremene primene sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu manje početne doze atorvastatina uz kliničko praćenje pacijenta (videti odeljak 4.5).

Atorvastatin ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline, kao ni tokom 7 dana po prestanku terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su istovremeno primali fusidinsku kiselinu i statine (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko primete bilo koji simptom mišićne slabosti, bol u mišićima ili pojačanu osetljivost mišića.

Terapija statinima se može nastaviti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim slučajevima, kada je potrebna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr. u terapiji teških infekcija, može se razmotriti istovremena primena leka Hypolip i fusidinske kiseline i to zavisno od slučaja i pod strogim medicinskim nadzorom.

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan istovremenom primenom inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina (videti odeljak 4.5). Trebalo bi razmotriti privremenu obustavu leka Hypolip kod pacijenata koji uzimaju daptomicin osim ako korist istovremene primene nije veća od rizika. Ako se istovremena primena ne može izbeći, vrednosti kreatin kinaze (CK) treba određivati 2-3 puta nedeljno i pacijente treba pažljivo nadzirati zbog bilo kakvih znakova ili simptoma koji bi mogli ukazivati na miopatiju.

Pedijatrijska populacija

U trogodišnjoj studiji, na osnovu procene ukupnog sazrevanja i razvoja, *Tanner*-ovih stadijuma, merenja telesne visine i telesne mase, nije uočen klinički značajan efekat na rast i seksualno sazrevanje (videti odeljak 4.8).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su izolovani slučajevi intersticijalne bolesti pluća kod primene nekih statina, naročito tokom dugotrajne primene (videti odeljak 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (zamor, gubitak telesne mase i povišenu telesnu temperaturu). Ukoliko se kod pacijenta posumnja na razvoj intersticijalne bolesti pluća, terapiju statinima treba odmah prekinuti.

Diabetes mellitus

Neki podaci sugerišu da statini kao grupa lekova 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 antidijabetska terapija. Ovaj rizik je, međutim, nadmašen smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga, ne bi trebalo da bude razlog za prekid terapije statinima. Kod pacijenata sa povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba nadzirati i klinički status i biohemijske parametre, u skladu sa nacionalnim vodičima.

U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini mogu izazvati ili pogoršati već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju gravis (videti odeljak 4.8). Primenu leka Hypolip treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljena je pojava recidiva kada je isti ili drugi statin (ponovno) primenjen.

Lek Hypolip sadrži laktozu

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na atorvastatin pri istovremenoj primeni

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je transportnih proteina jetre, transportnog polipeptida organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (AOTP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat efluksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i klirens atorvastatina iz žuči (videti odeljak 5.2). Istovremena primena inhibitora CYP3A4 ili inhibitora transportnih proteina može da poveća koncentraciju atorvastatina u plazmi i dovede do posledičnog povećanja rizika od miopatije. Rizik može da bude veći i kod istovremene primene sa drugim lekovima koji imaju potencijal da indukuju miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Snažni inhibitori CYP3A4 značajno povećavaju koncentraciju atorvastatina (videti Tabelu 1 i tekst u nastavku). Ukoliko je moguće, treba izbegavati istovremenu primenu atorvastatina i snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, neke antivirusne lekove koji se koriste u terapiji HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitore HIV proteaza, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir i dr.). U slučajevima kada istovremena primena ne može da se izbegne, treba razmotriti smanjenje početne i maksimalne doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata (videti Tabelu 1).

Umereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina u plazmi (videti Tabelu 1). Primećen je veći rizik od miopatije kod primene eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu sprovedena ispitivanja interakcija amjodaron i verapamila sa atorvastatinom. Poznato je da i amjodaron i verapamil inhibišu CYP3A4, te kod istovremene primene sa atorvastatinom može doći do povećane izloženosti atorvastatinu. Kod istovremene primene sa umerenim inhibitorima CYP3A4 preporučuje se manja maksimalna doza atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata na početku terapije i nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istovremena primena atorvastatina i induktora citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, kantaron) može da dovede do promenljivog 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 vreme, jer bi odlaganje uzimanja atorvastatina posle rifampicina dovelo do značajnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, nije poznat efekat rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima i ukoliko istovremena primena ne može da se izbegne, preporučuje se pažljivo praćenje efikasnosti.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina mogu da povećaju sistemsku izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina uključenih u dispoziciju atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, što dovodi do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (videti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije transportera preuzimanja u jetru na izloženost atorvastatinu u hepatocitima. Ukoliko istovremena primena ne može da se izbegne, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti (videti Tabelu 1).

Primena atorvastatina se ne preporučuje kod pacijenata koji uzimaju letermovir istovremeno sa ciklosporinom (videti odeljak 4.4).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Monoterapija fibratima povremeno dovodi do oštećenja mišića, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može biti veći kod istovremene primene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko istovremena primena ne može da se izbegne, preporučuje se primena najmanje efikasne doze atorvastatina uz pažljivo praćenje pacijenata (videti odeljak 4.4).

Ezetimib

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

Holestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su bile manje (odnos koncentracije atorvastatina: 0,74) kada je holestipol primenjen istovremeno sa atorvastatinom.

Međutim, efekti na lipidni status su bili veći kada su se ova dva leka primenjivala u kombinaciji, u poređenju sa efektom pojedinačnih komponenti.

Fusidinska kiselina

Rizik od nastanka miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije je nepoznat (bilo da je farmakodinamska ili farmakokinetska, ili se radi o obe). Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je sistemska terapija fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju atorvastatinom treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Kolhicin

Iako nisu sprovedene studije interakcija atorvastatina i kolhicina, prilikom njihove istovremene primene su prijavljeni slučajevi miopatije. Iz tog razloga je potreban oprez prilikom istovremene primene atorvastatina i kolhicina.

Daptomicin

Slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize prijavljeni su kada su inhibitori HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatin) primenjeni istovremeno sa daptomicinom. Ako se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

Dejstvo atorvastatina na druge lekove pri istovremenoj primeni

Digoksin

Kod kombinovane primene višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, dolazi do blagog povećanja koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady state*). Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju digoksin.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima dovodi do povećanja koncentracije noretindrona i etinil-estradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji, kod pacijenata koji su primali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primena atorvastatina u dozi od 80 mg/dan dovela je do malog skraćenja protrombinskog vremena (za oko 1,7 sekundi) u toku prva 4 dana primene, koje se normalizovalo unutar 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su prijavljeni samo izuzetno retki klinički značajni slučajevi interakcija sa antikoagulantima, kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse protrombinsko vreme treba određivati pre započinjanja terapije atorvastatinom i periodično tokom terapije da bi se utvrdilo da nema značajnih promena u protrombinskom vremenu. Kada se uspostavi stabilno protrombinsko vreme, treba ga kontrolisati u intervalima koji se inače preporučuju pri primeni kumarinskih antikoagulanasa. Istu proceduru treba ponoviti i ukoliko se menja doza atorvastatina ili se prekida njegova primena. Terapija atorvastatinom nije dovedena u vezu sa krvarenjem ili promenom u protrombinskom vremenu kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija lekova sprovedene su samo kod odraslih ispitanika. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznate. Kod pedijatrijske populacije treba uzeti u obzir prethodno navedene interakcije i upozorenja kod odraslih, navedena u odeljku 4.4.

Interakcije

Tabela 1. Dejstvo istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lekovi i doze	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Glecaprevir 400 mg, jednom dnevno / Pibrentasvir 120 mg, jednom dnevno, tokom 7 dana	10 mg jednom dnevno, tokom 7 dana	8,3	Istovremena primena sa lekovima koji sadrže glecaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Tipranavir 500 mg, dva puta na dan / Ritonavir 200 mg, dva puta na dan, tokom 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg dvadesetog dana	9,4	Kada je neophodna istovremena primena drugih lekova sa atorvastatinom, ne sme se prekoračiti doza od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Telaprevir 750 mg, na svakih 8 sati, 10 dana	20 mg, pojedinačna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno, tokom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg, dva puta na dan / Ritonavir 100 mg, dva puta na dan, 14 dana	20 mg jednom dnevno, tokom 4 dana	5,9	Kada je neophodna istovremena primena drugih lekova sa atorvastatinom preporučuje se manja doza održavanja atorvastatina. Kod primene doza atorvastatina većih od 20 mg, potrebno je kliničko praćenje pacijenata.
Klaritromicin 500 mg, dva puta na dan, tokom 9 dana	80 mg jednom dnevno, tokom 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg, dva puta na dan / Ritonavir (300 mg, dva puta na dan, od 5. do 7. dana, povećano do 400 mg dva puta dnevno 8. dana) od 4. do 18. dana, 30 min nakon primene atorvastatina	40 mg jednom dnevno, tokom 4 dana	3,9	Kada je neophodna istovremena primena drugih lekova sa atorvastatinom preporučuje se manja doza održavanja atorvastatina. Kod primene doza atorvastatina većih od 40 mg, potrebno je kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir 300 mg, dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg, dva puta dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno, tokom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg, jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg, kao pojedinačna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg, dva puta dnevno/ Ritonavir 100 mg, dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg, jednom dnevno tokom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg, dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno, tokom 4 dana	2,3	
Elbasvir 50 mg, jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg, jednom dnevno tokom 13 dana	10 mg, kao pojedinačna doza	1,95	Ne prelaziti dnevnu dozu atorvastatina od 20 mg prilikom istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letemovir 480 mg, jednom dnevno tokom 10	20 mg, kao pojedinačna doza	3,29	Ne prelaziti dnevnu dozu atorvastatina od 20 mg prilikom

dana			istovremene primene sa lekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg, dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg, jednom dnevno tokom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta 240 mL, jednom dnevno*	40 mg, kao pojedinačna doza	1,37	Ne preporučuje se istovremeno uzimanje velike količine soka od grejpfruta i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg, jednom dnevno tokom 28 dana	40 mg, kao pojedinačna doza	1,51	Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata na početku terapije ili pri naknadnom prilagođavanju doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg, 4 puta dnevno tokom 7 dana	10 mg, kao pojedinačna doza	1,33	Preporučuju se manje maksimalne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Amlodipin 10 mg, kao pojedinačna doza	80 mg, kao pojedinačna doza	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg, 4 puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg, jednom dnevno tokom 2 nedelje	1,00	Nema posebnih preporuka.
Holestipol 10 g, 2 puta dnevno tokom 24 nedelje	40 mg, jednom dnevno tokom 8 nedelja	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidi suspenzija magnezijum i aluminijum hidroksida 30 mL, 4 puta dnevno tokom 17 dana	10 mg, jednom dnevno tokom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg, jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg, tokom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg, jednom dnevno tokom 7 dana (istovremena primena)	40 mg kao pojedinačna doza	1,12	Ukoliko kombinovana primena ne može da se izbegne, preporučuje se primena atorvastatina i rifampicina u isto vreme, uz kliničko praćenje.
Rifampicin 600 mg, jednom dnevno tokom 5 dana (odvojeno doziranje)	40 mg kao pojedinačna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg, dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,35	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Fenofibrat 160 mg, jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,03	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Boceprevir 800 mg, tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	2,3	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata. U toku istovremene primene sa boceprevirom, ne sme se prekoračiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg.

*Predstavlja odnos terapija (kombinovane primene leka i atorvastatina u odnosu na monoterapiju atorvastatinom).

Videti odeljke 4.4. i 4.5 za klinički značaj.

*Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibišu CYP3A4 i samim tim mogu da povećaju koncentraciju lekova u plazmi 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, tokom 5

dana), 2,5 puta povećavaju PIK atorvastatina i 1,3 puta PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatina i metabolita).

**Odnos je zasnovan na pojedinačnom uzorku uzetom 8-16 sati nakon primene doze.

Tabela 2. Dejstvo atorvastatina na farmakokinetiku drugih istovremeno primenjenih lekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno primenjeni lekovi		
	Lek /doza (mg)	Odnos PIK*	Kliničke preporuke
80 mg, jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0,25 mg, jednom dnevno tokom 20 dana	1,15	Pacijente na terapiji digoksinom treba pratiti na odgovarajući način.
40 mg, jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv, jednom dnevno tokom 2 meseca: -Noretindron 1 mg -Etinil estradiol 35 mikrograma	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg, jednom dnevno tokom 15 dana	*Fenazon, 600 mg, kao pojedinačna doza	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg, kao pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg, dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg, dva puta dnevno tokom 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg, dva puta dnevno tokom 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg, dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, tokom 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

*Predstavlja odnos terapija (kombinovane primene leka i atorvastatina u odnosu na monoterapiju atorvastatinom).

*Istovremena primena višestrukih doza atorvastatina i fenazona nema ili ima mali efekat na klirens fenazona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste adekvatne mere kontracepcije tokom terapije atorvastatinom (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Lek Hypolip je kontraindikovao u toku trudnoće (videti odeljak 4.3). Bezbednost primene atorvastatina kod trudnica nije utvrđena. Nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije primene atorvastatina kod trudnica. Postoje retki izveštaji o kongenitalnim malformacijama kod intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Primena atorvastatina u trudnoći može dovesti do smanjenja koncentracije mevalonata, prekursora biosinteze holesterola, kod ploda. Ateroskleroza je hroničan proces i obično prekid primene hipolipemika u toku trudnoće ima mali uticaj na dugotrajni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Iz ovih razloga, lek Hypolip se ne sme primenjivati kod žena koje su trudne, planiraju trudnoću ili misle da su trudne. Terapiju lekom Hypolip treba prekinuti tokom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Kod pacova, koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bila je slična onoj u mleku

(videti odeljak 5.3). Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje su na terapiji lekom Hypolip ne smeju dobiti (videti odeljak 4.3). Primena atorvastatina je kontraindikovana tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije uticao na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Prema podacima iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa atorvastatinom, u kojima je bilo uključeno 16066 pacijenata (8755 je primalo atorvastatin i 7311 placebo) koji su bili na terapiji koja je prosečno trajala 53 nedelje, kod 5,2% pacijenata primena atorvastatina je bila prekinuta zbog neželjenih reakcija, u poređenju sa 4% pacijenata u placebo grupi.

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog postmarketinškog iskustva, u nastavku teksta je prikazan profil neželjenih reakcija leka Hypolip.

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

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: trombocitopenija.

Poremećaji imunskog sistema

Često: alergijske reakcije.

Veoma retko: anafilaksa.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: hiperglikemija.

Povremeno: hipoglikemija, povećanje telesne mase, anoreksija.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: noćne more, insomnija.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja.

Povremeno: vrtoglavica, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, amnezija.

Retko: periferna neuropatija.

Nepoznato: miastenija gravis.

Poremećaji oka

Povremeno: zamućen vid.

Retko: poremećaj vida.

Nepoznato: okularna miastenija (očna miastenija).

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: tinitus.

Veoma retko: gubitak sluha.

Vaskularni poremećaji

Retko: vaskulitis.

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji

Često: faringolaringealni bol, epistaksa.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, dijareja.

Povremeno: povraćanje, bol u gornjem i donjem delu abdomena, podrigivanje, pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: hepatitis.

Retko: holestaza.

Veoma retko: insuficijencija jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: urtikarija, osip na koži, pruritus, alopecija.

Retko: angioneurotski edem, bulozni dermatitis, uključujući *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i lihenoidnu reakciju na lekove.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima, spazam mišića, otok zglobova, bol u leđima.

Povremeno: bol u vratu, slabost mišića.

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

Veoma retko: sindrom sličan lupusu.

Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (videti odeljak 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: malaksalost, astenija, bol u grudima, periferni edem, zamor, pireksija.

Ispitivanja

Često: poremećaj vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre, povećana vrednost kreatin kinaze u krvi.

Povremeno: pozitivan nalaz leukocita u urinu.

Kod pacijenata koji su primali atorvastatin, kao i kod primene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, prijavljena je povećana vrednost serumskih transaminaza. Ove promene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtevale prekid terapije. Klinički značajano povećanje vrednosti transaminaza u serumu (> 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti) zabeleženo je kod 0,8% pacijenata koji su primali atorvastatin. Ovo povećanje je bilo dozno zavisno i reverzibilno kod svih pacijenata.

Povećanje vrednosti kreatin kinaze (CK) u serumu više od 3 puta u odnosu na gornje granice referentnih vrednosti zabeleženo je kod 2,5% pacijenata koji su bili na terapiji atorvastatinom, slično kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze u kliničkim studijama. Povećanje veće od 10 puta u odnosu na normalne vrednosti javljalo se kod 0,4% pacijenata koji su bili na terapiji atorvastatinom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 10 do 17 godina, koji su lečeni atorvastatinom imali su profil neželjenih dejstava sličan onom koji je zabeležen kod pacijenata na placebo, a najčešća neželjena dejstva u obe grupe, nezavisno od procene uzročnosti, bila su infekcije. U trogodišnjoj studiji, na osnovu procene sveukupnog sazrevanja i razvoja, *Tanner*-ovih stadijuma, merenja telesne visine i telesne mase, nije uočen klinički značajan efekat na rast i seksualno sazrevanje. Profili bezbednosti i podnošljivosti atorvastatina kod pedijatrijskih pacijenata bili su slični onima kod odraslih pacijenata.

Klinička baza podataka o bezbednosti obuhvata bezbednosne podatke za 520 pedijatrijskih pacijenata koji su primali atorvastatin, među kojima je 7 pacijenata bilo mlađe od 6 godina, 121 pacijent je bio uzrasta od 6 do 9 godina i 392 pacijenta je bilo uzrasta od 10 do 17 godina. Na osnovu postojećih podataka, očekuje se da učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod dece budu slične kao kod odraslih.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena kod primene nekih statina:

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije kod predoziranja atorvastatinom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i po potrebi preduzeti suportivne mere. Treba sprovesti laboratorijske testove funkcije jetre i pratiti vrednosti CK u serumu. Zbog izraženog vezivanja atorvastatina za proteine plazme, ne očekuje se da hemodijaliza može značajno da povećava klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze
ATC šifra: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava stopu pretvaranja 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat, koji je prekursor

sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri inkorporiraju u lipoproteine veoma male gustine (VLDL) i oslobađaju u plazmu da bi se preneli u periferna tkiva. Lipoproteini male gustine (LDL) nastaju od VLDL i katabolišu se primarno putem receptora sa visokim afinitetom za LDL (LDL-receptori).

Atorvastatin smanjuje nivo holesterola u plazmi i lipoproteina u serumu inhibirajući HMG-CoA reduktazu, a kasnije i biosintezu holesterola u jetri i povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelije, što omogućava povećano preuzimanje i katabolizam LDL čestica.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin prouzrokuje veliko i trajno povećanje aktivnosti LDL receptora zajedno sa povoljnom promenom kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin efektivno smanjuje nivo LDL-holesterol kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kod populacije koja nema uobičajen odgovor na hipolipemijske lekove.

Pokazano je da atorvastatin smanjuje nivo ukupnog holesterola (30% - 46%), LDL-holesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) dok uslovljava varijabilno povećanje HDL-holesterola i apolipoproteina A1 u zavisnosti od doze. Ovi rezultati su isti i kod pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, nefamilijarnom formom hiperholesterolemije i kombinovanim (mešovitim) hiperlipidemijama, uključujući i pacijente sa insulin-nezavisnim dijabetesom.

Dokazano je da smanjenje nivoa ukupnog holesterola, LDL-holesterola i apolipoproteina B smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Osmonedeljna multicentrična, otvorena *compassionate use* studija sa opcionalnom produženom fazom varijabilne dužine obuhvatila je 335 pacijenata, od kojih je 89 bolovalo od homozigotne familijarne hiperholesterolemije. Kod ovih 89 pacijenata, prosečni procenat smanjenja nivoa LDL-holesterola iznosio je približno 20%. Atorvastatin je primenjivan u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U REVERSAL (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) studiji je procenjivan efekat atorvastatina 80 mg/dan (intenzivno smanjenje nivoa lipida) i pravastatina 40 mg/dan (standardno smanjenje nivoa lipida) na koronarnu aterosklerozu kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca, putem intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) tokom angiografije. U ovom randomizovanom, duplo-slepom, multicentričnom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju, IVUS je bio urađen na početku i nakon 18 meseci kod 502 pacijenta. U grupi ispitanika koji su bili na terapiji atorvastatinom (n = 253) nije bilo progresije ateroskleroze.

Medijana promene procenta ukupnog volumena ateroma (primarni kriterijum studije) u odnosu na početne vrednosti je bio - 0,4% (p=0,98) u atorvastatin grupi, a +2,7% (p=0,001) u pravastatin grupi (n=249). U poređenju sa pravastatinom, efekat atorvastatina je bio statistički značajan (p=0,02). Efekat intenzivnog smanjenja nivoa lipida na kardiovaskularne parametre praćenja (engl. *endpoint*) (npr. potreba za revaskularizacijom, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, koronarna smrtnost) nije bio proučavan u ovoj studiji.

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

koncentracije C reaktivnog proteina (CRP) je 36,4% u grupi koja je primala atorvastatin u poređenju sa smanjenjem od 5,2% u grupi koja je primala pravastatin ($p < 0,0001$).

Rezultati studije se odnose na dozu od 80 mg. Zbog toga se ne mogu ekstrapolirati na manje dozne jačine.

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

Efekat intenzivne terapije smanjenja nivoa lipida na glavne kardiovaskularne parametre praćenja nije bio proučavan 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 (engl. *Myocardial Ischemia reduction with aggressive Cholesterol Lowering*) je bilo uključeno ukupno 3086 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilnom anginom pektoris ili infarktom miokarda bez Q talasa) od kojih je 1538 primalo atorvastatin u dozi od 80 mg/dan i 1548 placebo. Terapija je započeta tokom akutne faze, odmah nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 nedelja. Terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan produžila vreme do pojave kombinovanih primarnih ciljeva studije koji su bili definisani kao smrtni ishod usled bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ponovni srčani zastoj, ili angina pektoris sa dokazanom ishemijom miokarda koja zahteva hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% ($p = 0,048$). Na ovo smanjenje je najviše uticalo smanjenje rizika od ponovne hospitalizacije za 26% usled angine pektoris sa dokazanom ishemijom miokarda ($p = 0,018$). Ostali sekundarni parametri praćenja studije nisu dostigli statističku značajnost (ukupno: placebo: 22,2%; atorvastatin: 22,4%).

Bezbednosni profil atorvastatina u MIRACL studiji bio je sličan onom opisanom u odeljku 4.8.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

U randomiziranoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj ASCOT-LLA studiji (engl. *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*) ispitivan je efekat atorvastatina na koronarnu bolest srca sa i bez smrtnog ishoda kod hipertenzivnih pacijenata uzrasta od 40 do 79 godina, bez prethodnih infarkta miokarda ili terapije angine pektoris, i 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, anamneza koronarne bolesti srca kod rođaka prve linije, odnos ukupnog holesterola i HDL-holesterola > 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija leve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične abnormalnosti na EKG i proteinurija/albuminurija). Nisu svi uključeni pacijenti imali veliki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

Pacijenti su bili lečeni antihipertenzivnom terapijom (ili amlodipinom ili atenololom) i atorvastatinom u dozi od 10 mg/dan ($n = 5168$), odnosno placebom ($n = 5137$).

Atorvastatin je doveo do sledećeg smanjenja apsolutnog i relativnog rizika:

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

¹ Zasnovano na razlici u gruboj proceni učestalosti događaja koji su se javljali tokom srednjeg perioda praćenja od 3,3 godine.

Ukupni mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 prema 212 događaja, $p = 0,17$ i 74 prema 82 događaja, $p = 0,51$). U podgrupi koja je analizirala pol (81% muškaraca, 19% žena) povoljni efekat atorvastatina je postojao kod muškaraca, ali ne i kod žena, verovatno zbog manje učestalosti događaja u ženskoj podgrupi. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet je bio brojčano veći kod ženskih pacijenata (38 prema 30 i 17 prema 12), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Postojala je značajna interakcija sa osnovnom antihipertenzivnom terapijom. Primarni parametar praćenja (koronarna bolest sa smrtnim ishodom plus infarkt miokarda bez smrtnog ishoda) je značajno manji 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 slepoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj CARDS studiji (engl. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) bilo je ispitivano dejstvo atorvastatina na kardiovaskularne bolesti sa ili bez smrtnog ishoda kod pacijenata sa dijabetesom tip II, uzrasta 40 - 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti u anamnezi, sa vrednostima 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 sledećih faktora rizika: hipertenzija, aktivno pušenje, retinopatija, mikroalbuminurija ili makroalbuminurija.

Pacijenti su primali atorvastatin u dozi od 10 mg/dan ($n = 1428$) ili placebo ($n = 1410$), a prosečna dužina praćenja je bila 3,9 godina.

Atorvastatin je doveo do sledećeg smanjenja apsolutnog i relativnog rizika:

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

¹ Zasnovano na razlici u gruboj proceni učestalosti događaja koji su se javljali tokom medijane perioda praćenja od 3,9 godina.

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

Nije bilo dokaza da na terapijski efekat kod pacijenata utiču pol, starosti ili početni nivoi LDL-holesterola. Povoljan trend je primećen kod stope mortaliteta (82 smrtna ishoda u placebo grupi prema 61 smrtnih ishoda u atorvastatin grupi, $p = 0,0592$).

Rekurentni moždani udar

U SPARCL studiji (engl. *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 4731 pacijenta koji su imali moždani udar ili TIA (tranzitorni ishemijski atak) u poslednjih 6 meseci, bez koronarne bolesti srca u anamnezi. Pacijenti, 60% muškog pola, uzrasta od 21 do 92 godine (prosečno 63 godine) sa početnim vrednostima LDL-holesterola od 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Prosečne vrednosti LDL-holesterola su bile 73 mg/dL (1,9 mmol/L) tokom terapije atorvastatinom i 129 mg/dL (3,3 mmol/L) u toku primene placeba. Medijana praćenja iznosila je 4,9 godina.

Atorvastatin je u dozi od 80 mg/dan smanjio rizik od moždanih udara sa i bez smrtnog ishoda (primarni parametar praćenja) 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% (216/2365) u atorvastatin grupi u poređenju sa 8,9% (211/2366) u placebo grupi.

U *post-hoc* analizi, primena atorvastatina u dozi od 80 mg je smanjila incidencu ishemijskog moždanog udara (218/2365, 9,2% prema 274/2366, 11,6%; $p = 0,01$) i povećala incidencu hemoragičnog moždanog udara (55/2365, 2,3% prema 33/2366, 1,4%; $p = 0,02$) u poređenju sa placebom:

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Osmonedeljno, otvoreno ispitivanje u cilju procene farmakokinetičkih i farmakodinamskih karakteristika atorvastatina, kao i njegove bezbednosti i podnošljivosti, bilo je sprovedeno kod dece i adolescenata sa genetski potvrđenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemiom i početnim vrednostima LDL-holesterola ≥ 4 mmol/L. Bilo je uključeno ukupno 39 dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina. U kohortnu grupu A bilo je uključeno 15 dece uzrasta od 6 do 12 godina, *Tanner* stadijum 1. U kohortnu grupu B bilo je uključeno 24 dece, uzrasta od 10 do 17 godina, *Tanner* stadijum ≥ 2 .

Početna doza atorvastatina iznosila je 5 mg/dan u obliku tablete za žvakanje u kohortnoj grupi A i 10 mg/dan u obliku tablete u kohortnoj grupi B. Bilo je dozvoljeno da se doza atorvastatina udvostruči ukoliko se ne postignu ciljne vrednosti LDL-holesterola $<3,35$ mmol/L nakon 4 nedelje i ukoliko se atorvastatin dobro podnosi.

Srednje vrednosti LDL-holesterola, ukupnog holesterola, VLDL-holesterola i Apo B su se smanjile uglavnom kod svih ispitanika do druge nedelje od početka terapije. Kod ispitanika kod kojih je doza bila udvostručena, dodatno smanjenje bilo je primećeno najranije posle dve nedelje nakon povećanja doze, na prvoj proceni. Srednja vrednost smanjenja lipidnih parametara bila je slična u obe kohorte, nezavisno od toga da li su ispitanici nastavili da primaju početnu dozu ili im je početna doza bila udvostručena. U 8. nedelji, u proseku, procenat promene LDL-holesterola i ukupnog holesterola u odnosu na početne vrednosti bio je u proseku približno 40%, odnosno 30%.

U drugoj otvorenoj studiji sa jednom grupom ispitanika (engl. *single arm study*) bilo je uključeno 271 dete, oba pola, sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemiom, uzrasta od 6 do 15 godina, lečeno atorvastatinom u periodu do 3 godine. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili potvrđena

heterozigotna familijarna hiperholesterolemija i početne vrednosti LDL-holesterola ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg/dL). U studiju je bilo uključeno 139 dece, *Tanner* stadijum 1 (uzrasta od 6 do 10 godina). Početna doza atorvastatina kod dece mlađe od 10 godina iznosila je 5 mg jednom dnevno (u obliku tableta za žvakanje). Početna doza atorvastatina za decu uzrasta 10 godina i stariju bila je 10 mg jednom dnevno. Svim ispitanicima je bilo moguće titrirati dozu kako bi se postigla ciljna vrednost LDL-holesterola $< 3,35$ mmol/L. Srednja doza za decu uzrasta od 6 do 9 godina iznosila 19,6 mg, dok je srednja doza za decu uzrasta 10 godina i stariju iznosila 23,9 mg.

Srednja početna vrednost LDL-holesterola (+/- SD) je bila 6,12 (1,26) mmol/L, što odgovara približno 233 (48) mg/dL (videti Tabelu 3 za konačne rezultate).

Tabela 3. Efekat atorvastatina na smanjenje nivoa lipida kod adolescenata oba pola sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (mmol/L)

Vremenska tačka	N	Ukupni holesterol	LDL-holesterol	HDL-holesterol	Trigliceridi	Apolipoprotein B [#]
Početna vrednost	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. mesec	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. mesec/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

36. mesec/ET = uključivao je podatke sa poslednje procene za ispitanike koji su prestali da učestvuju u studiji pre isteka planiranih 36 meseci, kao i sveukupne 36-mesečne podatke za ispitanike koji su svih 36 meseci učestvovali u studiji.

*Broj ispitanika (N) za ovaj parametar u 30. mesecu studije je bio 207.

**Početni broj ispitanika (N) za ovaj parametar je bio 270.

***Broj ispitanika (N) u 36. mesecu/ET za ovaj parametar je bio 243.

[#]g/L za apolipoprotein B.

Podaci su bili konzistentni, pri čemu lek nije uticao na bilo koji od parametara rasta i razvoja (tj. telesnu visinu, telesnu masu, BMI, *Tanner* stadijum, procenu ispitivača o sveukupnom sazrevanju i razvoju (engl. *Investigator assessment of Overall Maturation and Development*)) kod dece i adolescenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, lečenih atorvastatinom tokom trogodišnje studije. Tokom procene, od strane ispitivača nije zabeležen uticaj leka na telesnu visinu, telesnu masu i BMI povezan sa starošću ili polom ispitanika.

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

U duplo slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje se kasnije nastavilo otvorenom fazom, bilo je uključeno 187 dečaka i devojčica (u periodu posle menarhe), uzrasta 10 - 17 godina (srednji uzrast 14,1 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili teškom hiperholesterolemijom. Ispitanici su bili randomizirani u dve grupe koje su u toku 26 nedelja primale atorvastatin (n = 140) ili placebo (n = 47), nakon čega su svi primali atorvastatin narednih 26 nedelja. Doziranje atorvastatina (jednom dnevno) bilo je 10 mg/dan u toku prve 4 nedelje, sa povećanjem doze na 20 mg ukoliko su vrednosti LDL-holesterola bile iznad 3,36 mmol/L. Atorvastatin je značajno smanjio nivoe ukupnog holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tokom dvostruko slepe faze u trajanju od 26 nedelja. Prosečna postignuta vrednost LDL-holesterola iznosila je 3,38 mmol/L (raspon: 1,81 – 6,26 mmol/L) u grupi koja je primala atorvastatin, u poređenju sa 5,91 mmol/L (raspon: 3,93 – 9,96 mmol/L) u placebo grupi u toku prvih 26 nedelja dvostruko slepe faze studije.

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

Compassionate use ispitivanje kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom (uključujući pacijente sa homozigotnom hiperholesterolemijom) bilo je sprovedeno kod 46 pedijatrijskih pacijenata lečenih atorvastatinom koji je bio titriran u skladu sa postignutim terapijskim efektom (neki pacijenti su primali 80 mg atorvastatina na dan). Studija je trajala 3 godine: nivo LDL-holesterola je bio smanjen za 36%.

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene atorvastatin se brzo resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu 1 – 2 sata nakon primene. Step en resorpcije raste proporcionalno povećanju doze. Bioraspoloživost atorvastatina iz film tableta je 95% do 99% u poređenju sa oralnim rastvorom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je oko 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je oko 30%. Mala sistemska raspoloživost se objašnjava presistemskim klirensom u sluzokoži gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmom prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija

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

Biotransformacija

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 u orto- i parahidroksi derivate i različite produkte beta-oksidacije. Pored drugih puteva, ovi produkti se dalje metabolišu preko glukuronizacije. U *in vitro* uslovima, inhibicija HMG-CoA reduktaze putem orto- i parahidroksi metabolita je ekvivalentna inhibiciji atorvastatina. Približno 70% cirkulišuće inhibicije HMG-CoA reduktaze nastaje zahvaljujući aktivnim metabolitima.

Eliminacija

Atorvastatin se primarno eliminiše preko žuči nakon hepatičkog i/ili ekstrahepatičkog metabolizma. Međutim, izgleda da atorvastatin ne podleže značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Prosečno poluvreme eliminacije kod ljudi iznosi oko 14 sati. Poluvreme inhibicije HMG-CoA reduktaze je 20 - 30 sati, zbog učestvovanja aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat transportera u jetri, transportnih polipeptida organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (AOTP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat efluksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

U otvorenom, osmonedeljnom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom sa stadijumom 1 po *Tanner*-u (n = 15) i stadijumu 2 po *Tanner*-u (n = 24) i početnim vrednostima LDL-holesterola 4 mmol/L su bili lečeni sa 5 mg ili 10 mg atorvastatina u obliku tableta za žvakanje, odnosno sa 10 mg ili 20 mg atorvastatina u obliku film tableta, jednom dnevno. Telesna masa je bila jedina značajna kovarijansa u populacijskom farmakokinetičkom modelu atorvastatina. Pravidni oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan kao kod odraslih, nakon alometrijskog prilagođavanja prema telesnoj masi. Konzistentno smanjenje nivoa LDL-holesterola i ukupnog holesterola primećeno je nakon izlaganja, u rasponu doza, 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 kod muškaraca i žena.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

SLC1B1 polimorfizam

Hepatičko preuzimanje svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, vrši se preko OATP1B1 transportera. Kod pacijenata sa SLC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može da poveća rizik od rhabdomiolize (videti odeljak 4.4).

Polimorfizam u genskom kodiranju OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (PIK) u poređenju sa pojedincima bez ove genotipske varijante (c.521TT). Kod ovih pacijenata je takođe moguće genetsko oštećenje hepatičkog preuzimanja atorvastatina. Posledice na efikasnost atorvastatina nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Atorvastatin nije pokazao 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 (koje dovode do 6-11 puta povećane vrednosti PIK_{0-24} u odnosu na vrednosti koje se postižu kod ljudi nakon primene najveće preporučene doze) dovele do pojave hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Cellactose® (laktoza, monohidrat; celuloza)
- Destab Calcium Carbonate® (kalcijum-karbonat; skrob, preželatinizirani)
- Hipromeloza 2208, 100 cp
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry® YS-1-7040 White:

- Hipromeloza
- Titan-dioksid
- Talk
- Makrogol

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od oPa/Al/PVC//Al folije u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Hypolip, 10 mg, film tablete: 515-01-01738-21-001

Hypolip, 20 mg, film tablete: 515-01-01739-21-001

Hypolip, 40 mg, film tablete: 515-01-01740-21-001

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

Datum prve dozvole:

Hypolip, 10 mg, film tablete: 27.10.2016.

Hypolip, 20 mg, film tablete: 27.10.2016.

Hypolip, 40 mg, film tablete: 27.10.2016.

Datum poslednje obnove dozvole:

Hypolip, 10 mg, film tablete: 12.04.2022.

Hypolip, 20 mg, film tablete: 12.04.2022.

Hypolip, 40 mg, film tablete: 12.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.