Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Artas 10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).

Artas 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).

Artas 40 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).

Artas 80 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Artas 10 mg filmom obložene tablete
Bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete, glatke s jedne strane te s utisnutim „10“ s druge strane. Tablete su dimenzija 8,0 mm x 4,4 mm.

Artas 20 mg filmom obložene tablete
Bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „20“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 10,0 mm x 5,5 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Artas 40 mg filmom obložene tablete
Bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „40“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 12,8 mm x 6,9 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Artas 80 mg filmom obložene tablete
Bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „80“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 16,0 mm x 8,7 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija
Artas je indiciran, uz obveznu dijetu za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, apolipoproteina B i triglicerida u odraslih bolesnika, adolescenata i djece u dobi od 10 godina i starije s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kad dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Artas je indiciran i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza), ili kad te mjere nije moguće provesti.

Prevencija kardiovaskularne bolesti
Prevencija kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visok rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1.), kao dodatak uz korekciju ostalih čimbenika rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja lijekom Artas, bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje koncentracije kolesterola, te se dijeta mora nastaviti i tijekom terapije.

Dozu treba prilagoditi s obzirom na osnovne vrijednosti LDL kolesterola, cilj liječenja i odgovor bolesnika na liječenje.

Uobičajena početna doza je 10 mg jednom dnevno. Doziranje treba prilagođavati u vremenskim razmacima od četiri tjedna ili više.

Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (miješana) hiperlipidemija
U većine bolesnika kontrola se može postići s 10 mg lijeka Artas jednom dnevno. Odgovor na liječenje uočava se unutar dva tjedna, a maksimalni se odgovor obično postiže za četiri tjedna. Terapijski odgovor održan je tijekom dugotrajnog liječenja.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
Početna doza iznosi 10 mg lijeka Artas dnevno. Dozu treba individualno prilagođavati svaka četiri tjedna do ukupno 40 mg dnevno. Potom se doza može povisiti do najviše 80 mg dnevno ili se dozi od 40 mg lijeka Artas jednom dnevno može dodati sekvestrant žučnih kiselina.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1.).
Doza atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iznosi 10 do 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1.). U ovih bolesnika atorvastatin treba primijeniti kao dopunu drugim terapijama za snižavanje vrijednosti lipida (kao na primjer LDL aferezi), ili ako takve terapije nisu dostupne.

Prevencija kardiovaskularne bolesti
U ispitivanjima primarne prevencije, primjenjivana je doza od 10 mg/dan. Kako bi se postigla razina (LDL) kolesterola u skladu s važećim preporukama, mogu biti potrebne i veće doze.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre
Artas je treba primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Artas je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena s drugim lijekovima
U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, ili letermovir za profilaksu kod citomegalovirusnih infekcija, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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

Pedijatrijska populacija

Hiperkolesterolemija
Primjena atorvastatina u djece mora se provoditi pod kontrolom specijaliste s iskustvom u liječenju pedijatrijske hiperlipidemije te je bolesnike potrebno redovito procjenjivati kako bi se pratio napredak.

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 može biti titrirana do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Doze je potrebno individualizirati prema preporučenom cilju liječenja. Prilagodbe treba provoditi u intervalima od 4 tjedna ili češće. Titracija doze do 80 mg dnevno je potkrijepljena podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja u djece s heterzigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz otvorenih ispitivanja u djece u dobi od 6 do 10 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Atorvastatin nije indiciran u liječenju bolesnika mlađih od 10 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Za ovu populaciju mogu biti prikladniji drugi farmaceutski oblici/jačine.

Način primjene
Artas je namijenjen za oralnu primjenu. Lijek se primjenjuje u jednokratnoj dozi i može se uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Artas je kontraindiciran:
- u bolesnika preosjetljivih na atorvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- u bolesnika koji imaju aktivnu bolest jetre ili trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza nerazjašnjenog uzroka, koje su trostruko veće od gornje granice normale,
- za vrijeme trudnoće, dojenja i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6.).

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

- u bolesnika koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Utjecaj na jetru
Prije početka liječenja treba obaviti pretrage funkcije jetre, a potom ih ponavljati u određenim vremenskim razmacima. U bolesnika u kojeg se pojavi bilo koji znak ili simptom koji bi upućivao na oštećenje jetre, treba načiniti pretrage funkcije jetre. Bolesnike u kojih poraste koncentracija transaminaza treba pratiti sve do nestanka tog poremećaja. Ako porast koncentracije transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normale potraje, preporučuje se smanjenje doze lijeka Artas ili prekid njegove primjene (vidjeti dio 4.8.).
Artas treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji uzimaju značajne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi. .

Prevencija moždanog udara intenzivnim smanjenjem razina kolesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels,* SPARCL)
Post-hoc analizom podvrsta moždanih udara u bolesnika koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca, a nedavno su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), utvrđena je veća incidencija hemoragičnih moždanih udara u onih bolesnika koji su započeli liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo. Povećani rizik posebice je zabilježen u bolesnika koji su već bili pretrpjeli hemoragički moždani udar ili lakunarni infarkt prije uključivanja u ispitivanje. Za bolesnike s hemoragičkim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom u anamnezi, odnos rizika i koristi primjene atorvastatina u dozi od 80 mg je nejasan te je stoga nužna pažljiva procjena mogućeg rizika od hemoragičkog moždanog udara prije započinjanja liječenja (vidjeti dio 5.1.).

Učinci na skeletne mišiće
Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima djelovati na skeletne mišiće uzrokujući mijalgiju, miozitis i miopatiju koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajno povišenom koncentracijom kreatin kinaze (CK – više nego deseterostruko viša od gornje granice normale), 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 statinom, pozitivnim protutijelom na HMG-CoA reduktazu i poboljšanjem uz imunosupresivne lijekove.

Prije početka liječenja lijekom Artas
Atorvastatin se mora propisivati s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu.
U sljedećim situacijama potrebno je odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) prije započinjanja liječenja statinom:
- oštećenje bubrega
- hipotiroidizam
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratom u prošlosti
- prijašnje jetrene bolesti i/ili konzumacija većih količina alkohola
- u starijih osoba (starijih od sedamdeset godina), treba razmotriti neophodnost takvih mjera zbog prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za nastanak rabdomiolize
- slučajevi u kojima može doći do porasta razine atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5.) te primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2.)

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

U takvim je situacijama potrebno procijeniti rizik liječenja naspram moguće koristi, a također se preporučuje kliničko praćenje.

Ako je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta od gornje granice normale), ne smije se započeti liječenje.

Mjerenje kreatin kinaze
Kreatin kinaza (CK) se ne smije mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, budući da bi to moglo otežati interpretaciju vrijednosti. Ako je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta viša od gornje granice normale), mjerenje je potrebno ponoviti unutar 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

Tijekom liječenja lijekom Artas
- Bolesnici se moraju upozoriti da hitno prijave bolove, grčeve u mišićima ili slabost, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom.
- Ako se takvi simptomi pojave za vrijeme liječenja atorvastatinom, potrebno je izmjeriti CK. Ako se ustanovi da je vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta od gornje granice normale), liječenje je potrebno prekinuti
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju neugodnosti tijekom dana, čak i ako je vrijednost CK povišena ≤ 5 puta više od gornje granice normale, treba razmisliti o prekidu daljnjeg liječenja
- Ako simptomi nestanu i CK se vrati na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili uvođenje nekog drugog statina u najnižoj dozi i uz pažljivo praćenje
- Terapija atorvastatinom mora se prekinuti, ako se klinički značajno povisi razina CK (> 10 puta više od gornje granice normale) ili ako se dijagnosticira odnosno sumnja na rabdomiolizu.

Istodobna primjena s drugim lijekovima
Rizik za nastanak rabdomiolize se povećava ako se atorvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su potentni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, letermovir te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvira/sofosbuvira), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.
U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodna, treba pozorno odvagnuti koristi i rizike takve terapije. Ako bolesnici uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Nadalje, u slučaju potentnih inhibitora CYP3A4 treba razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor tih 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 lijeka Artas 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.

Artas se ne smije primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika kod kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra nužnom, potrebno je prekinuti liječenje statinima za

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

vrijeme cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je savjetovati bolesniku da odmah zatraži savjet liječnika ako se pojave bilo kakvi simptomi slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

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

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena formulacije fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, npr. za liječenje teških infekcija, istodobnu primjenu lijeka Artas i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Pedijatrijska populacija
Klinički značajan učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u 3-godišnjem ispitivanju temeljenom na procjeni cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru te mjerenju visine i težine (vidjeti dio 4.8.).

Intersticijska bolest pluća
Pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća zabilježeni su pri primjeni nekih statina, posebice pri dugotrajnoj primjeni (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu uključivati: dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine, vrućica). Ukoliko se pojavi sumnja na intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Diabetes mellitus
Neki pokazatelji upućuju na to da statini, kao razred, povisuju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom od razvoja dijabetesa, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina prevladava ovaj rizik i stoga ne bi smio biti razlog prestanka liječenja statinima. Potreban je klinički i biokemijski nadzor bolesnika s povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m2, povišeni trigliceridi, hipertenzija), sukladno nacionalnim smjernicama.

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 Artas potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

<u>Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin</u>

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 povećanja vrijednosti atorvastatina u plazmi i do povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i istodobnom primjenom atorvastatina s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Inhibitori CYP3A4
Pokazalo se da potentni inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične podatke u nastavku). Istodobnu primjenu potentnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, pozakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) treba izbjegavati kad god je to moguće. U slučajevima kad istodobnu primjenu ovih lijekova s atorvastatinom nije moguće izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Opažen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcija koje bi procijenile učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. I amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti smanjenje najveće doze te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika tijekom istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajući klinički nadzor se preporuča nakon uvođenja ili prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do promjenjivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Obzirom na dvojni mehanizam interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija OATP1B1 transportera unosa u hepatocite), preporuča se primjena atorvastatina i rifampicina u isto vrijeme, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, utjecaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat te kada se istodobna primjena ne može izbjeći, treba pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.

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

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

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline
Primjena samih fibrata ponekad je povezana s miotoksičnošću uključujući i rabdomiolizu. Rizik pojave ovih stanja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako istodobnu primjenu nije moguće izbjeći, potrebno je dati najnižu dozu atorvastatina kojom se postiže terapijski cilj te je bolesnike potrebno pratiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4.).

Ezetimib
Primjena ezetimiba kao monoterapije je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik pojave ovih stanja može se stoga povećati istodobnom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se kliničko praćenje ovakvih bolesnika.

Kolestipol
Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada se atorvastatin primjenjivao istodobno s kolestipolom.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola nego kad se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidatna kiselina
Rizik miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oba) nije još poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju.

Ako je neophodno sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom, potrebno je prekinuti terapiju lijekom Artas sve dok traje liječenje fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4.).

Kolhicin
Premda ispitivanja interakcija atorvastatina i kolhicina nisu provedena, prijavljeni su slučajevi miopatije za vrijeme istodobne primjene atorvastatina i kolhicina. Stoga je nužan oprez pri propisivanju atorvastatina s kolhicinom.

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).

Učinak atorvastatina na istodobnu primjenu drugih lijekova
mi
Digoksin
Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže malo su porasle pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina. Stoga bolesnike koji uzimaju digoksin treba odgovarajuće nadzirati.

Oralni kontraceptivi
Istodobnom primjenom atorvastatina i oralnih kontraceptiva povećava se plazmatska koncentracija noretindrona i etinilestradiola.

Varfarin
Kliničko ispitivanje koje je uključivalo bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom je pokazalo da pri istodobnoj primjeni dnevne doze od 80 mg atorvastatina i varfarina dolazi do malog smanjenja protrombinskog vremena od otprilike 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana doziranja, 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 odrediti protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Također je potrebno učestalije mjeriti protobinsko vrijeme u početku terapije atorvastatinom kako bi se spriječila bilo kakva promjena protrombinskog vremena. Kad je evidentirano stabilno protrombinsko vrijeme, potrebno ga je pratiti u intervalima koji su uobičajeno preporučeni za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine terapija, postupak treba ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija lijek-lijek provedena su samo u odraslih. Razmjer interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije za odrasle i upozorenja iz dijela 4.4. treba uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Interakcije lijekova

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetku atorvastatina

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	**Atorvastatin**		
	Doza (mg)	**Promjena AUC[&]**	**Klinička preporuka[#]**
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).
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dan 14.-21.)	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. Potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8 h, 10 dana	20 mg, jedna doza	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 niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg, potrebno je 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 davanja doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg, potrebno je 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 jedna doza	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	
Elbasvir 50 mg, jednom dnevno/Grazoprevir	10 mg, jednokratna doza	1,95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

200 mg, jednom dnevno, 13 dana			istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	3,29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
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, jedna doza	1,37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jedna doza	1,51	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jedna doza	1,33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, jedna doza	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 (istodobna primjena)	40 mg jedna doza	1,12	Ako je prijeko potrebna istodobna primjena rifampicina i atorvastatina, tad ih se preporučuje davati u isto vrijeme te pratiti bolesnike.
Rifampin 600 mg jedna doza, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jedna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	1,35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	1,03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri	40 mg jedna doza	2,3	Preporučuje se manja

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

puta dnevno, 7 dana			početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Kada je potrebna istodobna primjena s boceprevirom, ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg.

& Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjeni lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).
# 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 za 20,4%za aktivni orto-hidroksi metabolit. Veće količine soka od grejpa (preko 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećavaju AUC atorvastatina 2,5-struko te AUC aktivnog (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1,3-struko.
** Omjer temeljen na pojedinačnom uzorku uzetom 8-16 sati nakon primjene doze.

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku drugih 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 treba pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1mg - etinilestradiol 35 µg	 1,28 1,19	Nema posebnih preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	[*]Fenazon, 600 mg jedna doza	1,03	Nema posebnih preporuka
10 mg, jedna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka
10 mg jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka
10 mg jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka

[&] Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).
*Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je manji ili gotovo nikakav učinak na klirens fenazola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi
Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Artas je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.). Sigurnost primjene u trudnoći nije dokazana. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja koja uključuju trudnice i primjenu atorvastatina u trudnica.
Zabilježeni su rijetki slučajevi urođenih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze.
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).
Liječenje majke atorvastatinom može umanjiti razine mevalonata u fetusa, koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te uobičajeni prekid terapije s lijekovima koji smanjuju količinu lipida tijekom trudnoće bi trebao imati vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se Artas ne smije primjenjivati u trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti ili žena koje sumnjaju na trudnoću. Liječenje lijekom Artas treba prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje
Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u ljudsko mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile slične onima u mlijeku dojilja (vidjeti dio 5.3.).

Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Artas ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3.). Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost
U istraživanjima na životinjama atorvastatin nije pokazao utjecaj na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju atorvastatina koje je uključivalo 16 066 bolesnika (8755 atorvastatin naspram 7311 placebo) koji su primali lijek tijekom razdoblja od 53 tjedna u prosjeku, 5,2% bolesnika je prekinulo liječenje atorvastatinom zbog nuspojava u usporedbi s 4,0% bolesnika iz placebo skupine.

Temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište sljedeća tablica prikazuje profil nuspojava za atorvastatin.

Prema procijenjenoj učestalosti, nuspojave se mogu se razvrstati u sljedeće kategorije: često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (≤ 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	nazofaringitis				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija		

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije			anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	hipoglikemija, povećanje tjelesne težine, anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, nesanica			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, amnezija	periferna neuropatija		miastenija gravis
Poremećaji oka		zamućen vid	smetnje vida		okularna miastenija
Poremećaji uha i labirinta		tinitus		gubitak sluha	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	faringolaringealna bol, epistaksa				
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, nadutost, dispepsija, mučnina, dijareja	povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, eruktacija, pankreatitis			
Poremećaji jetre i žuči		hepatitis	kolestaza	zatajenje jetre	
Krvožilni poremećaji			vaskulitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija, kožni osip, svrbež, alopecija	angioneurotski edem, bulozni dermatitis uključujući *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, Lihenoidna reakcija na lijek		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje	bol u vratu, mišićni umor	miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendonopatija	sindrom nalik lupusu	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

	zglobova, bol u leđima		(ponekad komplicirana rupturom)		4.4)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		malaksalost, astenija, bolovi u prsištu, periferni edem, umor, pireksija			
Pretrage	poremećaji testova jetrene funkcije, povišena kreatin kinaza u krvi	urin pozitivan na prisutnost leukocita			

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u bolesnika koji su uzimali atorvastatin prijavljen je porast serumskih transaminaza. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego tri puta veći od gornje granice normale) razine serumskih transaminaza uočen je u 0,8 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Taj je porast ovisio o dozi i u svih je bolesnika bio reverzibilan.

Porast razine serumske kreatin kinaze (CK) više nego tri puta veći od gornje granice normale uočen je u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično vrijednosti uočenoj u kliničkim ispitivanjima ostalih inhibitora reduktaze HMG-CoA. Vrijednosti više nego deset puta veće od gornje granice normale zabilježene su u 0,4 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4.).

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 je najčešći štetni događaj zabilježen u obje skupine neovisno o uzročno-posljedičnoj povezanosti bio infekcija. Klinički značajan učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u 3-godišnjem ispitivanju temeljem procjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjene stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i 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 djece je bila usporediva s onima u odraslih.

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene nekih statina:
- seksualna disfunkcija
- depresija
- pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4.).
- diabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (razina glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m2, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

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 za predoziranje atorvastatinom. U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti simptomatski i prema potrebi poduzeti suportivne mjere. Treba pratiti funkciju jetre i razinu CK u serumu. Zbog opsežnog vezanja lijeka 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), čisti; 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 u mevalonat, koji je preteča sterola, uključivši kolesterol. U jetri se trigliceridi i kolesterol ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. Iz VLDL nastaje lipoprotein male gustoće (LDL) koji se prvenstveno katabolizira putem receptora visokoga afiniteta za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava koncentraciju kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu kolesterola u jetri te povećava broj receptora za LDL na površini stanica jetre, čime se pospješuje vezanje i katabolizam LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL-a te broj čestica LDL-a. Atorvastatin izaziva znatan i trajan porast aktivnosti LDL receptora, što je povezano s povoljnom promjenom kakvoće cirkulirajućih čestica LDL-a u krvi. Atorvastatin učinkovito smanjuje koncentraciju LDL-C u bolesnika s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom koji obično ne reagiraju dobro na liječenje hipolipemicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da on snizuje koncentraciju ukupnog kolesterola (30 % - 46 %), LDL kolesterola (41 % - 61 %), apolipoproteina B (34 % - 50 %) i triglicerida (14 % - 33 %) te da je istodobno uzrokovao varijabilno povećanje razine HDL kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati konzistentni u bolesnika s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, s oblicima hiperkolesterolemije koje nisu obiteljske te s miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike s diabetesom mellitusom neovisnim o inzulinu.

Dokazano je da smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i apolipoproteina B smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja te kardiovaskularne smrtnosti.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
U jednom multicentričnom otvorenom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo mogućnost faze nastavka ispitivanja neodređenog vremenskog trajanja i 335 bolesnika, 89 bolesnika je imalo homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju. Kod navedenih 89 bolesnika, srednji postotak smanjenja LDL kolesterola bio je otprilike 20 %. Atorvastatin je primijenjen u dozama od najviše 80 mg/dan.

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

Srednja vrijednost promjene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterij ispitivanja), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4 % (p=0,98) u atorvastatinskoj skupini te +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 snižavanja lipida na glavne kardiovaskularne parametre (kao na primjer potreba za revaskularizacijom, nefatalni miokardijalni infarkt, koronarna smrt) nije bio istraživan u ovom ispitivanju.

U atorvastatinskoj skupini, LDL kolesterol je smanjen na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 (mg/dl ± 28), a u pravastatinskoj skupini, LDL kolesterol je bio smanjen na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin također značajno smanjuje 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). Atorvastatin povećava srednju vrijednost HDL kolesterola za 2,9 % (pravastatin: + 5,6 %, p=nije značajno). U atorvastatinskoj skupini, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) smanjena je za prosječno 36,4 % u usporedbi s 5,2 % smanjenja u pravastatinskoj skupini (p < 0,0001).

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

Profil sigurnosti i podnošljivosti u obje skupine bio je usporediv.

Učinak intenzivnog smanjenja koncentracije lipida na glavne kardiovaskularne ciljeve liječenja nije ispitivan u ovom ispitivanju. Stoga je klinički značaj ovih rezultata u odnosu na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja nepoznat.

Akutni koronarni sindrom
U MIRACL kliničkom ispitivanju ispitivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg na 3086 bolesnika (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutnim koronarnim sindromom (IM bez Q-vala ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tijekom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je tijekom 16 tjedana. Opaženo je da je liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg na dan produljilo vrijeme potrebno do pojave združenog primarnog krajnjeg ishoda, definiranog kao smrtni ishod iz bilo kojeg razloga, nefatalni IM, kardijalni arest koji zahtijeva reanimaciju ili angine pektoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16 % (p=0,048). Spomenuto je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pektoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26 % (p=0,018). Ostali sekundarni krajnji ishodi nisu samostalno dostigli statističku važnost (ukupno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Profil sigurnosti primjene atorvastatina u MIRACL kliničkom ispitivanju u skladu je s navodima u dijelu 4.8.

Prevencija kardiovaskularne bolesti
Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca analiziran je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju "*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*" (ASCOT-LLA). U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 do 79 godina, bez prethodnog miokardijalnog infarkta (MI) ili liječenja zbog angine i s ukupnim kolesterolom ≤ 6,5 mmol/l.
Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest srca u nekog od najbližih rođaka, ukupni kolesterol: HDL > 6, perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifičnu abnormalnost EKG-a, proteinuriju / albuminuriju. Svi uključeni bolesnici nisu imali visoki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.
Bolesnici su dobivali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovnu terapiju) te atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5168) ili placebo (n=5137).

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

Događaj	**Smanjenje relativnog rizika (%)**	**Broj događaja (atorvastatin naspram placebo)**	**Smanjenje apsolutnog rizika (%)[1]**	**p-vrijednost**
Koronarni događaj (fatalna KBS i nefatalni IM)	36 %	100 naspram 154	1,1%	0,0005
Ukupni KV događaji i revaskularizacijske procedure	20%	389 naspram 483	1,9 %	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29 %	178 naspram 247	1,4%	0,0006

[1] Temeljeno na razlici stope bitnih događaja tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,3 godine.
KSB = koronarna bolest srca
IM = infarkt miokarda

Ukupan mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 naspram 212 događaja, p=0,17 i 74 naspram 82 događaja, p=0,51).
U analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), koristan učinak atorvastatina primijećen je u muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podskupini. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet bili su brojčano veći u žena (38 naspram 30 i 17 naspram 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarni cilj (fatalna KBS plus nefatalni IM) bio je značajno smanjen u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovnu antihipertenzivnu terapiju dobivala amlodipin (HR 0,47 (0,32 - 0,69), p=0,00008), ali ne i u skupini koja je kao osnovnu terapiju dobivala atenolol (HR 0,83 (0,59 - 1,17), p=0,287)..

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

Bolesnici su bili liječeni atorvastatinom u dozi od 10 mg dnevno (n=1428) ili placebom (n=1410) tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

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

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

[1] Na osnovi razlike u bitnim događajima tijekom prosječnog praćenja od 3,9 godina;
AIM = akutni infarkt miokarda; CABG (eng. *coronary artery bypass graft*) = koronarna arterijska premosnica; KBS = koronarna bolest srca; IM = infarkt miokarda; PTCA (eng. *percutaneous transluminal coronary angioplast*) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije primijećena razlika u učinku liječenja prema bolesnikovom spolu, dobi ili početnoj razini LDL kolesterola.
Primijećen je pozitivan trend glede stope smrtnosti (82 smrti u placebo skupini prema 61 smrt u atorvastatinskoj skupini, p=0,0592).

Ponovljeni moždani udar
U ispitivanju pod nazivom „Prevencija moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (SPARCL– engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ispitivao se učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom na pojavu moždanog udara u skupini od 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). Muškog spola bilo je 60 % ispitanika, raspon godina bio je od 21 do 92 (prosječna dob 63 godine), a prosječni LDL na početku ispitivanja iznosio je 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Prosječni LDL-C bio je 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijekom terapije atorvastatinom, odnosno 129 mg/dl (3,3 mmol/l) na placebu. Prosječno vrijeme praćenja je bilo 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio je rizik primarnog ishoda, koji se sastojao od smrtonosnog i ne-smrtonosnog moždanog udara, za 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 - 1,00; p=0,05 ili 0,84; 95 % CI, 0,71 - 0,99; p=0,03 nakon prilagodbe u odnosu na početne faktore) u usporedbi s placebom. Opći mortalitet bio je 9,1 % (216/2365) za atorvastatin u usporedbi s 8,9 % (211/2366) za placebo.

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

- Rizik za pojavu hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su već prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik za ishemički moždani udar bio podjednak za obje skupine (3/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik pojave hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin u usporedbi s 4/701

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

za placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71-14,61), dok je rizik za ishemički moždani udar bio također manji u tih bolesnika (79/708 za atorvastatin u odnosu na 102/701 za placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Moguće je da je neto rizik za moždani udar povećan u bolesnika koji su već pretrpjeli lakunarni infarkt, a dobivaju atorvastatin u dozi od 80 mg/dan.

Stopa smrtnosti zbog svih uzroka iznosila je 15,6 % (7/45) za atorvastatin u usporedbi s 10,4 % (5/48) za podskupinu bolesnika koji su prethodno pretrpjeli hemoragički moždani udar. Smrtnost od svih uzroka iznosila je 10,9 % (77/708) za atorvastatin u usporedbi s 9,1 % (64/701) za placebo u podskupini bolesnika koji su prethodno pretrpjeli lakunarni infarkt.

Pedijatrijska populacija

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih pacijenata 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 provedena je na skupini djece i adolescenata s dijagnosticiranom 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 te Tannerovog stadija 1. Kohorta B uključivala je 24 djece u dobi od 10 do 17 godina te stadija ≥ 2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina za Kohortu A iznosila je 5 mg dnevno u obliku tableta za žvakanje i 10 mg formulacije tablete dnevno za Kohortu B. Bilo je dozvoljeno udvostručenje doze atorvastatina ukoliko ispitanik nije postigao ciljnu razinu LDL kolesterola od <3,35 mmol/l do 4. tjedna liječenja te ako se atorvastatin dobro podnosio.

Srednje vrijednosti LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, VLDL kolesterola i apolipoproteina B smanjene su do 2. tjedna kod svih ispitanika. U bolesnika u kojih je doza udvostručena, uočena su dodatna smanjenja pri prvoj procjeni nakon 2 tjedna od povećanja doze. Srednji postotak smanjenja lipidnih parametara bio je sličan u obje kohorte bez obzira na to jesu li bolesnici ostali pri početnoj dozi ili im je početna doza udvostručena. U 8. tjednu, u prosjeku, postotak promjene u razini LDL kolesterola od osnovne razine iznosio je otprilike 40 %, a postotak promjene ukupnog kolesterola u odnosu na osnovnu razinu 30 % kroz cijeli raspon izlaganja.

U drugom otvorenom ispitivanju s jednim krakom, 271 djece oba spola s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 15 godina bili su uključeni i liječeni atorvastatinom 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 Tannerovog stadija 1 (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 su bili konzistentni s izostankom učinka lijeka na parametre rasta i razvoja (tj. tjelesnu visinu, težinu, BMI, Tannerov stadij, procjenu ispitivača o cjelokupnom sazrijevanju i razvoju) u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su u ispitivanju primali liječenje atorvastatinom kroz 3 godine. Nisu zabilježeni učinci lijeka na tjelesnu težinu, visinu, BMI po dobi ili spolu od strane ispitivača po posjeti.

Tablica 3. Učinci atorvastatina na snižavanje razine lipida u adolescenata oba spola, s

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (mmol/l)						
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	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 pacijenata u dobi između 10 i 17 godina

U dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju nakon kojeg je uslijedila otvorena faza, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (prosjek godina 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (OH) ili teškom hiperkolesterolemijom je nasumičnim izborom dobivalo atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tijekom 26 tjedana, a nakon toga su svi dobivali atorvastatin tijekom 26 tjedana. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg kroz prva 4 tjedna te je povećana na 20 mg ukoliko je LDL kolesterol bio > 3,36 mmol/l. Atorvastatin je značajno smanjio 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 dobivala atorvastatin naspram 5,91 mmol/l (raspon: 3,93-9,96 mmol/l) u placebo skupini tijekom 26 tjedana faze dvostruko-slijepog ispitivanja.

Dodatna pedijatrijska studija atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi između 10 i 18 godina pokazala je da atorvastatin (N=25) uzrokuje značajno smanjenje u LDL kolesterolu u 26. tjednu (p□0,05) u usporedbi s kolestipolom (N=31).

Studija vezana za milosrdno davanje atorvastatina bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom (uključujući i homozigotnu hiperkolesterolemiju) je uključila 46 pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali atorvastatin titriran sukladno odgovoru na lijek (neki ispitanici su dobivali 80 mg atorvastatina dnevno). Studija je trajala 3 godine: LDL kolesterol je smanjen za 36 %.

Nije utvrđena dugoročna djelotvornost atorvastatinske terapije u djetinjstvu u smanjenju morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s atorvastatinom koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperkolesterolemije te ispitivanja koje uključuju 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 pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Atorvastatin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za jedan do dva sata. Stupanj apsorpcije raste razmjerno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, filmom obložene tablete atorvastatina pokazuju 95 % do 99 % bioraspoloživosti u usporedbi s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi oko 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze iznosi oko 30 %. Niska sistemska raspoloživost pripisuje se predsistemskom klirensu u mukozi gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu prvoga prolaska kroz jetru.

Distribucija
Prosječni volumen distribucije atorvastatina je otprilike 381 l. Atorvastatin se veže na proteine plazme u postotku od ≥98%.

Biotransformacija
Atorvastatin se djelovanjem citokroma P450 3A4 metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite proizvode β-oksidacije. Izuzev drugih puteva, ti se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima u *in vitro* uvjetima ekvivalentna je inhibiciji atorvastatinom. Oko 70 % inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu u krvi pripisuje se aktivnim metabolitima.

Eliminacija
torvastatin se prvenstveno uklanja putem žuči, nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Čini se, međutim, da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Prosječni poluvijek eliminacije atorvastatina u plazmi čovjeka je oko 14 sati. Poluvijek biološkog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze iznosi oko 20 do 30 sati, zbog doprinosa 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 proteina 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
Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi viša je u zdravih starijih osoba nego u mlađih odraslih osoba, dok je utjecaj na lipide usporediv s onima u skupini mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija
U otvorenom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, pedijatrijski bolesnici (6-17 godina) stadija 1 (N=15) i stadija ≥2 (N=24) po Tanneru s dijagnosticiranom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim razinama LDL kolesterola ≥4 mmol/l dobivali su 5 ili 10 mg atorvastatina u obliku tableta za žvakanje ili 10 ili 20 mg atorvastatina u obliku filmom obloženih tableta jednom dnevno. Tjelesna težina bila je jedina značajna kovarijanta u FK modelu populacije koja je dobivala atorvastatin. Prividni klirens atorvastatina primijenjenog oralno u pedijatrijskih ispitanika činio se sličan onome u odraslih bolesnika kad je izražen alometrijski prema tjelesnoj težini. Primijećeno je dosljedno smanjenje LDL kolesterola i ukupnog kolesterola tijekom cjelokupne izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Spol
Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena razlikuju se od onih u muškaraca (C_{max} je oko 20% viša, AUC oko 10% niža). Razlike nemaju kliničkog značenja niti uzrokuju klinički značajne razlike u djelovanju na lipide u žena i u muškaraca.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Oštećenje funkcije bubrega
Bolest bubrega ne utječe na koncentraciju atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi, niti na njihovo djelovanje na lipide.

Oštećenje funkcije jetre
Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi znatno rastu (C_{max} oko 16 puta, AUC oko 11 puta) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvanom alkoholom (Childs-Pugh stadij B).

SLOC1B1 polimorfizam
Ulazak inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje transportni protein OATP1B1. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od nastanka rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam gena koji kodira transporter OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) povezuje se s 2,4-struko većom izloženošću atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Također je u ovih bolesnika moguć genetički poremećaj ulaska atorvastatina na jetru. Nisu poznate moguće posljedice na djelotvornost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6 - 11-strukoj $AUC_{0-24\ h}$ koja je postignuta u ljudi pri najvišim preporučenim dozama) pokazale pojavnost hepatocelularnog adenoma u mužjaka i hepatocelularnog karcinoma u ženki.
Postoje dokazi temeljem ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao utjecaj na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za ženke štakora i kunića, primijećena je toksičnost i za fetus. Primijećen je odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno post-natalno preživljenje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o prolasku lijeka kroz placentu. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:
- celuloza, mikrokristalična (E460)
- kalcijev karbonat (E170)
- maltoza
- karmeloza natrij, umrežena (E468)
- mješavina polisorbata 80 i magnezijevog aluminometasilikata (tip I-A) (45-55% / 55-45%)
- magnezijev stearat (E572)

Ovojnica:
- hipromeloza (supstitucija tipa 2910) (E464)
- nisko supstituirana hidroksipropilceluloza (E463)
- trietilcitrat (E1505)
- polisorbat 80 (E433)
- titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

6.3. Rok valjanosti

PA/Al/PVC-Al blisteri
36 mjeseci

PVC/PVDC-Al blisteri
30 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Artas filmom obložene tablete 10 mg, 20 mg i 40 mg dostupne su u pakiranju od 28 i 56 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC-Al blisteru ili PVC/PVDC-Al blisteru.

Artas 80 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranju od 30 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC-Al blisteru ili PVC/PVDC-Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d, Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Artas 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-342847960
Artas 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-282007636
Artas 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-111346347
Artas 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-729214683

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. listopada 2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO