

## 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

### 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).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### **Artas 10 mg filmom obložene tablete**

Bijele, eliptične, bikonveksne, glatke filmom obložene tablete dimenzija 9,7 mm x 5,2 mm.

#### **Artas 20 mg filmom obložene tablete**

Bijele, eliptične, bikonveksne, glatke filmom obložene tablete dimenzija 12,5 mm x 6,6 mm.

#### **Artas 40 mg filmom obložene tablete**

Bijele, eliptične, bikonveksne, glatke filmom obložene tablete dimenzija 15,6 mm x 8,3 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Hiperkolesterolemija**

Artas filmom obložene tablete indicirane su, 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 po Fredricksonu), kada dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Artas filmom obložene tablete indicirane su i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u odraslih bolesnika s homozigotnom obiteljskom

hiperkolesterolemijom, kao dodatna terapija ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza), ili kada te mjere nije moguće provesti.

### **Prevenција kardiovaskularne bolesti**

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

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### **Doziranje**

Prije početka liječenja, bolesnik treba biti na standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola, a dijetu treba nastaviti i tijekom liječenja Artas filmom obloženim tabletama.

Doza se prilagođava obzirom na početne vrijednosti LDL-kolesterola, cilj liječenja i odgovor bolesnika na liječenje.

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

Maksimalna je doza 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 2 tjedna, a maksimalni odgovor postiže se obično unutar 4 tjedna te se održava dugotrajnim liječenjem.

### **Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija**

Početna je doza 10 mg lijeka Artas dnevno. Svaka 4 tjedna dozu je potrebno individualno prilagođavati do ukupno 40 mg dnevno. Potom se doza može povisiti do najviše 80 mg dnevno ili se 40 mg atorvastatina jednom dnevno može kombinirati s lijekom koji veže žučne kiseline.

### **Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija**

Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iznosi 10 do 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin je potrebno primijeniti kao dodatnu terapiju drugim metodama za snižavanje vrijednosti lipida (kao na primjer LDL aferezi) u tih bolesnika ili ako takve metode nije moguće provesti.

### **Prevenција 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.

### **Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega**

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

### **Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre**

Artas je potrebno 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).

### **Primjena u starijih osoba**

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

### **Istodobna primjena s drugim lijekovima**

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### **Pedijatrijska populacija**

#### **Hiperkolesterolemija**

Primjena atorvastatina u djece smije se provoditi samo pod kontrolom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju pedijatrijske hiperlipidemije te je bolesnike potrebno redovito procjenjivati kako bi se pratio napredak.

U djece u dobi od 10 godina i više, preporučena početna doza je 10 mg atorvastatina dnevno, s titracijom do 20 mg na dan. Titraciju je potrebno provoditi ovisno o odgovoru i podnošljivosti svakog pojedinog pedijatrijskog bolesnika. Podaci o sigurnosti primjene atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika liječenih dozama iznad 20 mg, što odgovara približno 0,5 mg/kg tjelesne težine, su ograničeni.

Ograničeni su podaci o primjeni atorvastatina u djece u dobi od 6 do 10 godina (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin nije indiciran u liječenju djece mlađe od 10 godina.

Za primjenu u ovoj populaciji mogu biti prikladniji ostali 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 s aktivnom bolešću jetre,
- u bolesnika s trajno povišenom koncentracijom serumskih transaminaza nerazjašnjenog uzroka koja je trostruko veća od gornje granice normale,
- za vrijeme trudnoće i dojenja,
- u žena generativne dobi koje ne provode prikladne mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6),
- 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 potrebno je obaviti pretrage funkcije jetre, a potom ih ponavljati tijekom liječenja u određenim vremenskim razmacima. U bolesnika u kojeg se pojavi bilo koji znak ili simptom koji bi upućivao na oštećenje jetre, potrebno je ponoviti pretrage funkcije jetre. Bolesnike u kojih vrijednosti transaminaza porastu potrebno je pratiti sve do nestanka tog poremećaja. Ukoliko porast vrijednosti transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normale potraje, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primjene atorvastatina (vidjeti dio 4.8).

Artas filmom obložene tablete potrebno je s oprezom primjenjivati u bolesnika koji troše značajne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

### **Prevenција 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, koji su nedavno doživjeli moždani udar ili prolaznu ishemijsku ataku (TIA), postoji povećana incidencija nastanka hemoragičnih moždanih udara u onih bolesnika u kojih je liječenje započeto dozom od 80 mg, u odnosu na placebo.

Povećan rizik posebno je zabilježen u bolesnika koji su već preboljeli hemoragični moždani udar ili lakunarni infarkt prije uključivanja u ispitivanje. Odnos između rizika i koristi od atorvastatina (doza od 80 mg) u tih bolesnika nejasan je te je potrebno pomno razmotriti potencijalni rizik od nastanka hemoragičnog moždanog udara prije početka 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 mialgiju, miozitis i miopatiju koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajno povišenom koncentracijom kreatin fosfokinaze (CPK – (> 10 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.

### **Prije početka liječenja Artas filmom obloženim tabletama**

Atorvastatin je potrebno propisati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu.

U sljedećim situacijama potrebno je odrediti vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) prije početka liječenja statinom:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- nasljedni mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratom u prošlosti
- bolest jetre u anamnezi i/ili konzumacija većih količina alkohola
- u starijih osoba (>70 godina) potrebno je razmotriti neophodnost te mjere, prema 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).

U takvim situacijama potrebno je procijeniti rizik liječenja prema mogućoj koristi, a preporučuje se kliničko praćenje.

Ako je početna vrijednost CPK značajno povišena (>5 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti), liječenje se ne smije započeti.

### **Mjerenje vrijednosti kreatin fosfokinaze**

Kreatin fosfokinaza (CPK) ne smije se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CPK, budući da bi to moglo otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko je početna vrijednost CPK značajno povišena (>5 puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje je potrebno ponoviti za 5-7 dana, kako bi se potvrdili rezultati.

### **Tijekom liječenja Artas filmom obloženim tabletama**

- Bolesnici se moraju upozoriti da hitno prijave bolove, grčeve ili slabost u mišićima, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom.
- Ukoliko se takvi simptomi pojave za vrijeme liječenja atorvastatinom, potrebno je provjeriti CPK. Ukoliko je CPK znatno povišena (>5 puta viša od gornje granice normalne vrijednosti), potrebno je prekinuti liječenje.
- Ukoliko su mišićni simptomi teški i uzrokuju nelagodu tijekom dana, čak i ako je CPK povišen ≤5 puta više od gornje granice normalne vrijednosti, potrebno je razmisliti o prekidu daljnjeg liječenja.
- Ukoliko se simptomi povuku, a CPK 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 CPK (> 10 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako se dijagnosticira odnosno sumnja na rabdomiolizu.

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.

### **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 jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol 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) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira), eritromicina, niacina ili ezetimiba, može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova potrebno je razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodna, potrebno je pažljivo odvagati koristi i rizike takve terapije. Ako bolesnici uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporuča se sniziti početnu i maksimalnu dozu atorvastatina. U slučaju jakih inhibitora CYP3A4, mora se razmotriti primjena niže početne doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena atorvastatina i fusidatne kiseline, stoga je potrebno razmotriti privremeni prekid liječenja atorvastatinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

### **Primjena u pedijatrijskoj populaciji**

Nije utvrđena razvojna sigurnost u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.8).

### **Intersticijska bolest pluća**

Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća zabilježeni su za vrijeme liječenja pojedinim statinima, posebno pri dugotrajnom uzimanju (vidjeti dio 4.8).

Klinička slika može uključivati dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se posumnja na intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinom.

### **Šećerna bolest**

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi i u pojedinim bolesnika s visokim rizikom za nastanak dijabetesa mogu izazvati razinu hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika sa statinima ima prevagu nad ovim rizikom i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima.

Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) potrebno je nadzirati klinički i biokemijski, sukladno nacionalnim smjernicama.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin**

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *multi-drug resistance protein 1*, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). 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 s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4).

##### ***Inhibitori citokroma CYP3A4***

Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične podatke dolje). Kada je god to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). 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. Ispitivanja interakcija koja bi procijenila učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedena. 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 atorvastatina 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 citokroma CYP3A4***

Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, pripravci s gospinom travom) može dovesti do promjenjivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Obzirom na dvojni mehanizam interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos atorvastatina u hepatocite), preporuča se istovremena primjena atorvastatina s rifampicinom, 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, potrebno je pomno pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.

##### ***Inhibitori transportera***

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina odgovornih za unos u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako je istodobna primjena prijeko potrebna, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).



### ***Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline***

Primjena samih fibrata ponekad se može povezati s miotoksičnošću uključujući i rabdomiolizu. Rizik nastanka 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 nastanka miotoksičnosti 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 (za oko 25%) kada se atorvastatin primjenjivao istodobno s kolestipolom. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

### ***Fusidatna kiselina***

Nisu provedena ispitivanja interakcije atorvastatina i fusidatne kiseline. Kao i kod ostalih statina, prijavljeni su slučajevi miotoksičnosti nakon stavljanja atorvastatina na tržište, uključujući i rabdomiolizu, pri istodobnoj primjeni atorvastatina i fusidatne kiseline. Mehanizam ove interakcije nije poznat. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti te može biti potrebno privremeno prekinuti terapiju atorvastatinom.

### ***Kolhicin***

Iako nisu provedena ispitivanja interakcija atorvastatina i kolhicina, prijavljeni su slučajevi miopatije pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolhicina, stoga je potreban oprez kod propisivanja atorvastatina s kolhicinom.

## **Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene druge lijekove**

### ***Digoksin***

Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže (steady-state) malo su porasle pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina. Stoga je bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno odgovarajuće nadzirati.

### ***Oralni kontraceptivi***

Istodobnom primjenom atorvastatina i oralnih kontraceptiva povećava se plazmatska koncentracija noretindrona i etinil-estradiola.

### ***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 liječenja, koje se normaliziralo unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom. Iako su zabilježeni 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 protrombinsko 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 antikoagulantima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine terapija, potrebno je ponoviti isti postupak. 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 osoba. Razmjernost interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije za odrasle i upozorenja i mjere opreza iz dijela 4.4 potrebno je uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

**Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina**

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC <sup>1</sup>	Klinička preporuka <sup>2</sup>
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-struko	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-struko	
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	↑ 8.7-struko	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno /Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 5.9-struko	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	↑ 4.4-struko	
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 dana, 30 minuta nakon davanja doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 3.9-struko	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-struko	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jedna doza	↑ 3.3-struko	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 2.5-struko	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 2.3-struko	



Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	↑ 1.7-struko <sup>3</sup>	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 mL jednom dnevno <sup>4</sup>	40 mg, jedna doza	↑ 37%	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jedna doza	↑ 51%	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jedna doza	↑ 33% <sup>3</sup>	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, jedna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 2 tjedna	↓ manje od 1% <sup>3</sup>	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	↓ 35% <sup>3</sup>	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istovremena primjena)	40 mg jedna doza	↑ 30%	Ako je prijeko potrebna istodobna primjena rifampicina i atorvastatina, tad ih se preporučuje davati istovremeno te klinički pratiti bolesnike.
Rifampin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jedna doza	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	↑ 35%	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	↑ 3%	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg jedna doza	↑ 2.3-struko	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Doza atorvastatina ne smije prelaziti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno / Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana	8.3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir

			(vidjeti dio 4.3).
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratno	1.95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

<sup>1</sup> Podaci koji su izraženi kao x-struka promjena predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene i primjene samog atorvastatina (npr. 1-struko=nema promjene). Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju razliku u postotku (%) u odnosu na sam atorvastatin (npr. 0%=nema promjene).

<sup>2</sup> Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 radi kliničkog značaja.

<sup>3</sup> Ukupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.

<sup>4</sup> 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 aktivne tvari (atorvastatina i metabolita).

Povećanje je prikazano kao «↑», a smanjenje kao «↓».

**Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku drugih istodobno primijenjenih lijekova**

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjen lijek		
	Lijek/doza (mg)	Promjena AUC <sup>1</sup>	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0.25 mg jednom dnevno, 20 dana	↑ 15%	Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1mg - etinil-estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	<sup>2</sup> Fenazon, 600 mg jedna doza	↑ 3%	Nema posebnih preporuka
10 mg, jedna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	Bez promjene	Nema posebnih preporuka
10 mg, jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka
10 mg, jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	Bez promjene	Nema posebnih preporuka

<sup>1</sup> Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju % razliku u odnosu na sam atorvastatin (npr. 0%=nema promjene).

<sup>2</sup> Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je manji ili gotovo nikakav učinak na klirens fenazona.

Povećanje je prikazano kao «↑», a smanjenje kao «↓».

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene generativne dobi

Žene u generativnoj dobi moraju primijeniti odgovarajuću kontracepciju tijekom terapije (vidjeti dio 4.3).

##### Trudnoća

Atorvastatin je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Sigurnost primjene u trudnica 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 su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može u fetusa umanjiti razine mevalonata, 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 mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se Artas ne smije koristiti kod trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti ili žena koje sumnjaju na trudnoću. Terapiju lijekom Artas potrebno je prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. U štakora koncentracije atorvastatina i aktivnih metabolita u plazmi bile su slične onima u mlijeku (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 placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju atorvastatina, na 16 066 bolesnika (8755 na atorvastatinu; 7311 na placebo) liječenih u prosjeku 53 tjedna, 5.2% bolesnika na atorvastatinu prekinulo je ispitivanje zbog nuspojava u odnosu na 4.0% bolesnika na placebo. Temeljem podataka iz kliničkih studija i opširnog iskustva nakon stavljanja atorvastatina na tržište sljedeća tablica prikazuje profil nuspojava za Artas.

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

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i	nazofaringitis				

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

	zglobova, bol u leđima		(ponekad komplicirana rupturom)		4.4)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				ginekomastija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		malaksalost, astenija, bolovi u prsima, periferni edem, umor, pireksija			
<i>Pretrage</i>	poremećaji testova jetrene funkcije, povišena kreatin kinaza u krvi	pozitivni leukociti u urinu			

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) koncentracije 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 koncentracije serumske kreatin fosfokinaze (CPK) 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**

Klinički podaci o sigurnosti primjene lijeka uključuju podatke za 249 pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Među njima je bilo 7 bolesnika mlađih od 6 godina, 14 u rasponu između 6 i 9 godina te 228 u rasponu između 10 i 17 godina.

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Često: glavobolja

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: bol u abdomenu

#### *Pretrage*

Često: povećanje alanin aminotransferaze i kreatin fosfokinaze u krvi

Temeljem raspoloživih podataka, očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti ista kao i kod odraslih. Trenutno postoji ograničeno iskustvo u smislu dugoročne sigurnosti primjene lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

### **Ostale nuspojave**

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene nekih statina:

- Seksualna disfunkcija.

- Depresija.
- Pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno vezanih uz dugotrajnu primjenu (vidjeti dio 4.4).
- Šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

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

### **4.9. Predoziranje**

Nema specifičnog liječenja kod predoziranja atorvastatinom. U tom slučaju, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski i prema potrebi poduzeti suportivne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i serumsku koncentraciju CPK. Zbog opsežnog vezanja lijeka za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza znatnije povećala klirens atorvastatina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici), inhibitori HMG CoA reduktaze

ATK oznaka: C10AA05

#### Mehanizam djelovanja

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat (prehodnik sterola), uključujući 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 katabolizira primarno putem receptora visokog afiniteta za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava razinu 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 pospešuje vezanje i katabolizam LDL-a.

#### Farmakodinamički učinci

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL-a te broj čestica LDL-a. Atorvastatin izaziva znatan i trajni porast aktivnosti LDL-receptora, što je povezano s pozitivnom promjenom kakvoće cirkulirajućih čestica LDL-a u krvi. Atorvastatin učinkovito smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola 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 snižuje 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 A<sub>1</sub>. Ti su rezultati konzistentni u bolesnika s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, s oblicima hiperkolesterolemije koje nisu obiteljske te s miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike s dijabetesom melitusom neovisnim o inzulinu.

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

### ***Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija***

U jednom multicentričnom otvorenom istraživanju 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 studiji (eng. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) učinak intenzivnog smanjenja koncentracije lipida atorvastatinom (80 mg) i uobičajeni stupanj smanjenja koncentracije lipida pravastatinom (40 mg) u liječenju koronarne ateroskleroze procjenjivao se pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS), tijekom angiografije u bolesnika s koronarnom bolesti srca. U ovom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, IVUS je proveden na početku te nakon 18 mjeseci liječenja na 502 bolesnika. U skupini na atorvastatinu (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene volumena ateroma (primarni cilj), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0.4% (p=0.98) u skupini na atorvastatinu te +2.7% (p=0.001) u skupini na pravastatinu (n=249). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina statistički je 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 ispitivan u ovoj studiji.

U skupini na atorvastatinu, LDL kolesterol smanjen je 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 (150 mg/dl ± 28), a u skupini na pravastatinu, LDL kolesterol smanjen je 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 (150mg/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 značajan). U skupini na atorvastatinu, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) smanjena je za prosječno 36.4% u usporedbi s smanjenjem od 5.2% u skupini na pravastatinu (p<0.0001).

Rezultati studije 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 snižavanja lipida atorvastatinom na glavne kardiovaskularne ciljeve liječenja nije ispitivan u ovoj 18-mjesečnoj studiji. Zbog toga, klinički značaj ovih rezultata na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja, nije poznat.

### ***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 (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris). 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 primarne kombinirane krajnje točke (cilja), koja je bila definirana kao smrt od bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16 % ( $p=0,048$ ). Spomenuto je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26 % ( $p=0,018$ ). Ostale sekundarne krajnje točke (ciljevi) nisu postigli statistički značajnu razliku (općenito: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

### **Prevenција kardiovaskularne bolesti**

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" (ASCOT-LLA). U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 – 79 godina, bez prethodnog miokardijalnog infarkta ili liječenja zbog angine i s ukupnim kolesterolom  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl).

Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob  $\geq 55$  godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest srca u nekog od najbližih srodnika, 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 osnovu terapije) 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 vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) <sup>1</sup>	p-vrijednost
Koronarni događaj (fatalna KBS i nefatalni IM)	36 %	100 vs 154	1,1%	0,0005
Ukupni KV događaji i revaskularizacijske procedure	20%	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29 %	178 vs 247	1,4%	0,0006

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

KSB = koronarna bolest srca

IM = infarkt miokarda

Ukupna smrtnost i kardiovaskularna smrtnost nije bila značajno smanjena (185 vs 212 događaja,  $p=0,17$  i 74 vs 82 događaja,  $p=0,51$ ).

U analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), koristan učinak atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podskupini. Opća i kardiovaskularna smrtnost bile su brojčano veće u žena (38 vs. 30 i 17 vs. 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarni cilj (fatalna koronarna bolest plus nefatalni infarkt miokarda) bio je značajno smanjen u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovnu antihipertenzivnu terapiju dobivala amlodipin (stopa rizika 0,47 (0,32 - 0,69),  $p=0,00008$ ), ali ne i u skupini koja je kao osnovnu terapiju dobivala atenolol (stopa rizika 0,83 (0,59 - 1,17),  $p=0,287$ ).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom

dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS), u koje je bilo uključeno 2838 bolesnika s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i s LDL kolesterolom  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) i trigliceridima  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). 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 placebo (n=1410) tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

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

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

<sup>1</sup> 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 prenosnica; 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 „Prevenција moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (SPARCL – eng. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ispitivao se učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u usporedbi s placebo 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 placebo. 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 nesmrtonosnog 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 placebo. Smrtnost od svih uzroka bila 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 % vs. 274/2366, 11,6 %, p=0,01) i povećao incidenciju hemoragičkog moždanog udara (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %, p=0,02) u usporedbi s placebo.

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 4/701 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 podnošenje atorvastatina provedeno je na skupini djece i adolescenata s dijagnosticiranom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i osnovnim LDL kolesterolom  $\geq$  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 u fazi 1 po Tanneru. Kohorta B uključivala je 24 djece u dobi od 10 do 17 godina te u fazi  $\geq$  2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina za Kohortu A iznosila je 5 mg dnevno u obliku tableta koje se žvaču 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.

#### ***Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih pacijenata u dobi između 10 i 17 godina***

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, praćeno otvorenom fazom, na 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica od 10 do 17 godina (prosječne dobi 14.1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (OH) ili teškom hiperkolesterolemijom, koji su nasumice raspoređeni u skupine koja uzima atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tijekom 26 tjedna, nakon čega su svi uzimali atorvastatin sljedećih 26 tjedana. Doza atorvastatina iznosila je 10 mg jednom na dan tijekom prva 4 tjedna, a ako je LDL kolesterol bio  $>3.36$  mmol/l doza se titrirala na 20 mg. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B tijekom 26 tjedana faze dvostruko-slijepog ispitivanja. Prosječna postignuta vrijednost LDL kolesterola bila je 3.38 mmol/l (1.81-6.26 mmol/l) u skupini na atorvastatinu u odnosu na 5.91 mmol/l (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 LDL kolesterola u 26. tjednu ( $p < 0.05$ ) u usporedbi s kolestipolom (N=31).

Ispitivanje vezano za milosrdno davanje atorvastatina bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom (uključujući i homozigotnu hiperkolesterolemiju) je 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 studija s atorvastatinom koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperkolesterolemije te studija 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 primjeni u pedijatrijskih pacijenata).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Atorvastatin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira; maksimalne koncentracije u plazmi postiže za 1-2 sata. Stupanj apsorpcije raste razmjerno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, filmom obložene tablete atorvastatina pokazuju 95% do 99% bioraspoloživosti u usporedbi s oralnom otopinom atorvastatina. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je oko 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze je oko 30%. Niska sistemska raspoloživost pripisuje se predsystemskom klirensu u sluznici probavnog sustava i/ili prvom prolasku kroz jetru.

### Distribucija

Prosječni je volumen distribucije oko 381 L. Atorvastatin se vezuje za proteine plazme  $\geq 98\%$ .

### Biotransformacija

Atorvastatin se preko CYP3A4 metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite produkte beta-oksidacije. Izuzev drugih puteva, ti se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima u *in vitro* uvjetima jednaka je inhibiciji atorvastatinom. Oko 70% inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu u krvi pripisuje se aktivnim metabolitima.

### Eliminacija

Atorvastatin 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. Prosječno je poluvrijeme eliminacije u plazmi oko 14 sati. Poluživot biološkog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze je oko 20-30 sati, radi 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 višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) 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) u fazi 1 (N=15) i fazi  $\geq 2$  (N=24) po Tanneru s dijagnosticiranom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim razinama LDL kolesterola  $\geq 4$  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 cjelokupnog izlaganja 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.

### *Oštećena funkcija bubrega*

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

### *Oštećena funkcija 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 B).

### *SLOC1B1 polimorfizam*

Ulazak inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje transportni protein OATP1B1. U bolesnika sa SLOC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od nastanka rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam gena koji kodira transporter OATP1B1 (SLOC1B1 c. 521CC) povezuje se s 2.4-struko većim izlaganjem atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Također je u ovih bolesnika moguć genetički poremećaj ulaska atorvastatina u 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 postnatalno preživljavanje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentarnom prolasku lijeka. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku.

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

- celuloza, mikrokristalična
- natrijev karbonat, bezvodni
- maltoza
- karmeloza natrij, umrežena
- magnezijev stearat

Ovojnica:

- hipromeloza
- hidroksipropilceluloza
- trietilcitrat
- polisorbat 80
- titanijev dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

#### **Artas 10 mg filmom obložene tablete**

28 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

56 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

#### **Artas 20 mg filmom obložene tablete**

28 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

56 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

#### **Artas 40 mg filmom obložene tablete**

28 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

56 filmom obloženih tableta u blister (Al/Al) pakiranju.

### **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-309700209

Artas 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-215520743

Artas 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-098999961

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

05.01.2011./23.03.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.03.2023.