

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Calipra 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Calipra 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Calipra 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Calipra 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Calipra 10 mg filmom obložena tableta sadrži 45,82 mg laktoze hidrata.

Jedna Calipra 20 mg filmom obložena tableta sadrži 91,63 mg laktoze hidrata.

Jedna Calipra 40 mg filmom obložena tableta sadrži 183,26 mg laktoze hidrata.

Jedna Calipra 80 mg filmom obložena tableta sadrži 366,53 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

- Filmom obložena tableta.

Calipra 10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim „10“ na jednoj strani te urezom na drugoj strani. Veličina svake tablete je približno 7,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Calipra 20 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim „20“ na jednoj strani te urezom na drugoj strani. Veličina svake tablete je približno 9,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Calipra 40 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim „40“ na jednoj strani te urezom na drugoj strani. Veličina svake tablete je približno 11,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Calipra 80 mg filmom obložene tablete

Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim „80“ na jednoj strani te urezom na drugoj strani. Veličina svake tablete je približno 20,0 mm x 8,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Atorvastatin je indiciran, kao dodatak dijeti, za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, apolipoproteina B i triglicerida u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 10 godina ili starije s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kada dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Atorvastatin je indiciran i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u odraslih s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak 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 za pojavu prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak uz korekciju ostalih čimbenika rizika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja atorvastatinom, bolesnik mora biti na standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola, a dijetu mora nastaviti i tijekom liječenja atorvastatinom.

Doza se mora individualno prilagoditi, ovisno o početnim vrijednostima LDL-kolesterola, cilju liječenja i odgovoru bolesnika na liječenje.

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

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (miješana) hiperlipidemija

U većine bolesnika kontrola se postiže s 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Odgovor na liječenje vidi se unutar 2 tjedna, a maksimalni terapijski odgovor obično se postiže za 4 tjedna. Terapijski odgovor održan je tijekom dugotrajnog liječenja.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Početna doza za bolesnike je 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Doziranje treba individualno prilagođavati svaka četiri tjedna do ukupno 40 mg dnevno. Potom se doza može povisiti do najviše 80 mg dnevno ili se doza atorvastatina od 40 mg dnevno može kombinirati s lijekovima koji vežu žučne kiseline.

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). Atorvastatin se u ovih bolesnika treba koristiti kao dopuna ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza) ili kada te mjere nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

U kliničkim ispitivanjima primarne prevencije, koristila se doza od 10 mg dnevno. Kako bi se postigla ciljna razina LDL kolesterola u skladu s važećim preporukama, mogu biti potrebne i veće doze.

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).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Atorvastatin se mora koristiti s oprezom u bolesnika s poremećajem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Atorvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Hiperkolesterolemija

Primjenu atorvastatina u pedijatrijskoj populaciji smiju provoditi samo liječnici s iskustvom u liječenju hiperlipidemije u djece te se bolesnici moraju redovito provjeravati kako bi se procijenio napredak.

Za bolesnike s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza atorvastatina iznosi 10 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Doze treba individualizirati u skladu s preporučenim terapijskim ciljem. Prilagođavanje doze treba provoditi u intervalima od 4 tjedna ili češće. Titracija doze do 80 mg dnevno potkrijepljena je podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.8, 5.1).

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

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

Način primjene

Calipra je namijenjena za primjenu kroz usta. Svaka dnevna doza atorvastatina daje se odjednom u cijelosti i može se primijeniti u bilo koje doba dana s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U bolesnika s aktivnom bolešću jetre, ili s trajno povišenom koncentracijom serumskih transaminaza nerazjašnjenog uzroka (trostruko veća od gornje granice normalnih vrijednosti).

U bolesnika koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C. Za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena generativne dobi koje ne provode prikladne mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na jetru

Prije početka liječenja moraju se obaviti pretrage funkcije jetre, a potom ih ponavljati tijekom liječenja u određenim vremenskim razmacima. U bolesnika u kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji

ukazuje na oštećenje jetre, moraju se napraviti pretrage funkcije jetre. Bolesnike u kojih su se povećale vrijednosti transaminaza mora se pratiti sve do nestanka tog poremećaja. Ako porast vrijednosti transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primjene atorvastatina (vidjeti dio 4.8).

Atorvastatin treba s oprezom primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju 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, a nedavno su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), utvrđena je veća incidencija hemoragijskih 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 hemoragijski moždani udar ili lakunarni infarkt prije uključivanja u ispitivanje. Za bolesnike s hemoragijskim 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 hemoragijskog moždanog udara prije započinjanja liječenja (vidjeti dio 5.1).

Miastenija

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

Učinci na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-KoA reduktaze, mogu u rijetkim slučajevima uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju koja može napredovati u rabdomiolizu, potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje karakterizira značajno povišenje razina kreatin kinaze CK (> 10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), mioglobinemija i mioglobinurija što može 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

Atorvastatin se mora propisivati s oprezom bolesnicima s povećanim rizikom od rabdomiolize. U sljedećim situacijama moraju se odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) prije početka liječenja statinom:

- oštećenje bubrega;
- hipotireoza;
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi;
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratima u prošlosti;
- prijašnja bolest jetre i/ili konzumacija većih količina alkohola;
- u starijih osoba (>70 godina) nužno je razmotriti neophodnost takvih mjera zbog prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za nastanak rabdomiolize;
- situacije u kojima se mogu javiti povećane razine 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 nužno je procijeniti rizik liječenja naspram moguću korist, te se preporučuje kliničko praćenje.

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

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze

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

Tijekom liječenja

- bolesnike se mora upozoriti da hitno prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, osobito ako su praćeni malaksalošću ili povišenom tjelesnom temperaturom.
- ako se u bolesnika tijekom liječenja atorvastatinom jave takvi simptomi moraju se izmjeriti vrijednosti CK. Ako su vrijednosti CK značajno povišene (>5 puta od gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se mora prekinuti.
- ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako je CK povišen ≤ 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, nužno je razmisliti o prekidu liječenja.
- ako se simptomi povuku, a CK vrati na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili nekog drugog statina u najnižoj dozi i uz pažljivo praćenje.
- primjena atorvastatina se mora prekinuti u slučaju pojave klinički značajnog povišenja razine CK (>10 puta od gornje granice normalne vrijednosti) ili ako je dijagnosticirana rhabdomioliza ili se na nju sumnja.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Rizik od rhabdomiolize je povećan kada se atorvastatin primjenjuje istodobno s lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti također povećan kod istodobne primjene gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira) eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina. Ako je to moguće, umjesto ovih lijekova treba razmotriti primjenu drugih zamjenskih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučajevima kada je neophodna istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom mora se pažljivo procijeniti rizik i korist istodobnog liječenja. Kada bolesnici koriste lijekove koji povećavaju razinu atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Osim toga, u slučaju primjene snažnog inhibitora CYP3A4 mora se razmotriti niža početna doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Calipra se ne smije istodobno uzimati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemska primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemska primjenu smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5). Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah zatraži liječničku pomoć ako primijeti simptome poput slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima.

Liječenje statinima se može ponovo započeti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

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

Pedijatrijska populacija

Klinički značajan učinak na rast i seksualno sazrijevanje nije zabilježen u trogodišnjem ispitivanju temeljenom na procjeni cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća

Pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća zabilježeni su za vrijeme liječenja nekim statinima, posebno pri dugotrajnom uzimanju (vidjeti dio 4.8). Klinička slika može uključivati dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se posumnja na intersticijsku bolest pluća, mora se prekinuti liječenje statinom.

Dijabetes melitus

Neki pokazatelji upućuju na to da statini, kao skupina, povisuju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

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

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira preko 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 su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja plazmatskih koncentracija atorvastatina i povećanog rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istodobnoj primjeni atorvastatina s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracija atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije niže u tekstu). Ako je moguće, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze uključujući, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima gdje se istodobna primjena ovih lijekova ne može izbjeći, mora se razmotriti niža početna i maksimalna doza atorvastatina te se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati plazmatske koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1). Povećani rizik od miopatije opažen je kod uporabe eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu provedena ispitivanja interakcije učinka amiodarona i verapamila na atorvastatin. Poznato je da amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može rezultirati s povećanom izloženosti atorvastatinu.

Stoga se mora razmotriti primjena niže maksimalne doze atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika kod istodobne primjene s umjerenim CYP3A4 inhibitorima.

Odgovarajuće kliničko praćenje preporučuje se nakon uvođenja u liječenje ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena atorvastatina s induktorima CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do promjenjivih smanjenja koncentracija atorvastatina u plazmi. Radi dvostrukog

mehanizma interakcije u djelovanju rifampicina, (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija OATP1B1 transportera jetrenog unosa), preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i rifampicina, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina bila povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Kako je učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nepoznat, ako se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se pažljivo pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.

Inhibitori transportera

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportera jetrenog unosa na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje učinkovitosti (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 u nekim slučajevima može se povezati s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako nije moguće izbjeći njihovu istodobnu primjenu, mora se koristiti najniža doza atorvastatina kojom se postiže terapijski cilj i nužno je odgovarajuće pratiti bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Ezetimib

Primjena samog ezetimiba povezana je s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može se povećati istodobnom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Kolestipol

Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada se kolestipol primjenjivao istodobno s atorvastatinom. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidatna kiselina

Tijekom istodobnog uzimanja fusidatne kiseline za sistemsku primjenu i statina može biti povećan rizik od miopatije, uključujući rizik od rabdomiolize. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oba) nije još poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, liječenje Caliprom se mora prekinuti tijekom razdoblja uzimanja fusidatne kiseline (vidjeti također dio 4.4).

Kolhicin

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

Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Digoksin

Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina blago su porasle. Bolesnike koji uzimaju digoksin mora se odgovarajuće pratiti.

Oralni kontraceptivi

Istodobnom primjenom atorvastatina i oralnih kontraceptiva povećavaju se plazmatske koncentracije noretindrona i etinil-estradiola.

Varfarin

U kliničkom ispitivanju u bolesnika koji primaju kroničnu terapiju varfarina, istodobna primjena 80 mg atorvastatina dnevno dovela je do manjeg smanjenja (otprilike 1,7 sekundi) protrombinskog vremena tijekom prvih 4 dana liječenja, koje se je normaliziralo unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom. Iako su primijećeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajne antikoagulacijske interakcije, u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse mora se odrediti protrombinsko vrijeme prije početka liječenja atorvastatinom, te dovoljno učestalo tijekom ranog liječenja kako bi se osiguralo da nema značajnih promjena protrombinskog vremena.

Kada je jednom potvrđeno stabilno protrombinsko vrijeme, može se određivati u uobičajenim intervalima preporučenim za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se doza atorvastatina mijenja ili se terapija ukida, mora se ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije bilo povezano s krvarenjima ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcije lijekova provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije u odraslih i upozorenja iz dijela 4.4 moraju se uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Interakcije lijekova

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjeni lijek i način doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC-a ^{&}	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. do 21.)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	9,4	U slučajevima gdje je neophodna istodobna primjena s atorvastatinom, ne prelaziti 10 mg atorvastatina dnevno. Potrebno je kliničko praćenje ovih bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8 h, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom na dan tijekom 28 dana	8,7	
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.
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg, jednokratno	3,29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s

			lijekovima koji sadrže letermovir.
Lopinavir 400 mg 2 puta dnevno/ Ritonavir 100 mg 2 puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom na dan tijekom 4 dana	5,9	U slučajevima gdje je neophodna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuje se niža doza održavanja atorvastatina. Kod doza atorvastatina koje prelaze 20 mg/dan preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom na dan tijekom 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), 4. do 18. dan, 30 min nakon doziranja atorvastatina	40 mg jednom na dan tijekom 4 dana	3,9	
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg 2 puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom na dan tijekom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom na dan, 4 dana	40 mg, jednokratna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan tijekom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan tijekom 4 dana	2,3	Nema posebnih preporuka.
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom na dan tijekom 28 dana	1,74	
Sok grejpa, 240 mL jednom na dan *	40 mg jednokratna doza	1,37	Ne preporučuje se istodobni unos velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom na dan, 28 dana	40 mg, jednokratna doza	1,51	Nakon uvođenja ili prilagođavanja doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratna doza	1,33	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, pojedinačna doza	80 mg, jednokratna doza	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2	10 mg jednom na dan tijekom 2 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.

tjedna			
Kolestipol 10 g dva puta dnevno, 24 tjedna	40 mg jednom na dan tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijeva i aluminijeva hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 17 dana	10 mg jednom na dan tijekom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom na dan, 14 dana	10 mg, 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom na dan, 7 dana (istovremeno primijenjen)	40 mg jednokratna doza	1,12	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu, preporučuje se istovremena
Rifampicin 600 mg jednom na dan, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jednokratna doza	0,20	primjena atorvastatina s rifampicinom uz kliničko praćenje.
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1,35	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika
Fenofibrat 160 mg jednom na dan, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1,03	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje bolesnika
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg, jednokratna doza	2,3	Preporučuje se niža početna doza te kliničko praćenje bolesnika. Doza atorvastatina ne smije prelaziti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

& Predstavlja promjenu tijekom liječenja (istodobno primijenjenim lijekom plus atorvastatin u odnosu na primjenu samog atorvastatina).

Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za klinički značaj.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpa isto dovodi do smanjenja AUC aktivnog ortohidroksi metabolita za 20,4 %. Velika količina soka od grejpa (preko 1,2 L dnevno kroz 5 dana) povećava AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC aktivnih (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG CoA reduktaze 1,3 puta.

** Omjer temeljen na jednom uzorku uzetom 8-16 sati nakon doziranja.

Tablica 2. Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i način doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Promjena AUC-a ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom na dan kroz 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom na dan, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin mora se odgovarajuće pratiti.
40 mg jednom na dan kroz 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom na dan, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom na	* Fenazon, 600 mg jednokratna	1,03	Nema posebnih

dan kroz 15 dana	doza		preporuka.
10 mg, jednokratna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom na dan tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom na dan tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

⊗ Predstavlja promjenu tijekom liječenja (istodobno primijenjenim lijekom plus atorvastatin u odnosu na primjenu samog atorvastatina).

* Istodobna primjena višekratnih doza atorvastatina i fenazona, pokazala je mali učinak ili učinak koji nije bilo moguće utvrditi na klirens fenazona u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene generativne dobi

Žene generativne dobi moraju primijeniti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3)

Trudnoća

Atorvastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Sigurnost primjene u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja s atorvastatinom u trudnica. Zabilježeni su rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-KoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može sniziti fetalne razine mevalonata koji je prekursor biosinteze kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces i uobičajeni prekid uporabe lijekova koji snižavaju lipide tijekom trudnoće trebao bi imati mali utjecaj na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se atorvastatin ne smije koristiti u trudnica, žena koje pokušavaju zatrudnjati ili sumnjaju na trudnoću. Liječenje atorvastatinom mora se prekinuti za vrijeme trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. U štakora su plazmatske koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3). Zbog rizika od nastanka ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju atorvastatin ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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.

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, sljedeći podaci prikazuju profil nuspojava atorvastatina.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način: 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 ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	Rijetko	Trombocitopenija
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>	Manje često	Tinitus
	Vrlo rijetko	Gubitak sluha
<u>Poremećaji oka</u>	Manje često	Zamućen vid
	Rijetko	Smetnje vida
	Nepoznata	Okularna miastenija
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	Često	Konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, dijareja
	Manje često	Povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, podrigivanje, pankreatitis
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	Manje često	Malaksalost, astenija, bol u prsima, periferni edem, umor, pireksija
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	Manje često	Hepatitis
	Rijetko	Kolestaza
	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>	Često	Alergijske reakcije
	Vrlo rijetko	Anafilaksija
<u>Infekcije i infestacije</u>	Često	Nazofaringitis
<u>Pretrage</u>	Često	Poremećaj vrijednosti pretraga jetrene funkcije*, povećanje kreatin kinaze u krvi**
	Manje često	Pozitivan nalaz leukocita u urinu
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	Često	Hiperglikemija
	Manje često	Hipoglikemija, porast tjelesne težine, anoreksija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	Često	Mialgija, artralgiya, bol u ekstremitetima, spazmi mišića, oticanje zglobova, bol u leđima
	Manje često	Bol u vratu, mišićni umor
	Rijetko	Miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom
	Vrlo rijetko	Sindrom nalik lupusu
	Nepoznata	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Često	Glavobolja
	Manje često	Omaglica, parestezije, hipoestezija, disgeuzija, amnezija
	Rijetko	Periferna neuropatija
	Nepoznata	Miastenija gravis
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	Manje često	Noćne more, nesanica
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>	Vrlo rijetko	Ginekomastija

<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</u>	Često	Faringolaringealna bol, epistaksa
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	Manje često	Urtikarija, osip kože, svrbež, alopecija
	Rijetko	Angioneurotski edem, bulozni dermatitis uključujući i multiformni eritem, Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

*Kao i kod ostalih inhibitora HMG KoA reduktaze zabilježen je porast serumskih transaminaza u bolesnika koji su uzimali atorvastatin. te su promjene bile obično blage, prolazne i nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajno (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) povećanje serumskih transaminaza pojavilo se u 0,8% bolesnika na atorvastatinu. To povećanje bilo je ovisno o dozi i reverzibilno u svih bolesnika.

**Porast razina kreatin kinaze u serumu (CK) (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) pojavio se u 2,5% bolesnika na atorvastatinu, što je slično drugim inhibitorima HMG KoA reduktaze tijekom kliničkih ispitivanja. Vrijednosti >10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti zabilježene su u 0,4% bolesnika liječenih atorvastatinom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito je profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom bio sličan onom u bolesnika liječenih placebom, a najčešće nuspojave u obje skupine, bez obzira na procjenu uzročnosti, bile su infekcije. Nije zabilježen klinički značajan utjecaj na rast i spolno sazrijevanje u 3-godišnjem ispitivanju, temeljeno na procjeni ukupnog sazrijevanja i razvoja, procjeni stadija prema Tanneru te mjerenja visine i težine. Profil sigurnosti i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika sličan je poznatom sigurnosnom profilu atorvastatina u odraslih bolesnika. Baza podataka o kliničkoj sigurnosti uključuje sigurnosne podatke za 520 pedijatrijskih bolesnika koji su primali atorvastatin, od kojih je 7 bolesnika bilo ispod 6 godina starosti, 121 bolesnika bili su starosti od 6 do 9 godina, a 392 bolesnika bilo je u rasponu od 10 do 17 godina. Na temelju raspoloživih podataka, učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slična je onima u odraslih.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod nekih statina:

- seksualna disfunkcija;
- depresija;
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4);
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 predoziranja atorvastatinom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika se mora liječiti simptomatski i suportivno, prema potrebi.

Nužno je pratiti testove jetrenih funkcija i vrijednosti CK u serumu. Zbog opsežnog vezanja atorvastatina na proteine plazme ne očekuje se značajno uklanjanje atorvastatina hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici); inhibitori HMG KoA reduktaze.

ATK oznaka: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG KoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A (HMG KoA) u mevalonat, prekursora sterola uključujući i kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri ugrađuju u VLDL (lipoproteine vrlo male gustoće) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. LDL (lipoprotein male gustoće) nastaje iz VLDL-a i katabolizira se prvenstveno putem receptora visokog afiniteta za LDL (LDL receptora).

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

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

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da atorvastatin snižava razine ukupnoga kolesterola za 30 - 46 %, LDL kolesterola za 41 - 61 %, apolipoproteina B za 34 - 50 % i triglicerida za 14 - 33 %, te uzrokuje varijabilni porast vrijednosti i HDL kolesterola i apolipoproteina A₁. Ti su rezultati konzistentni u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, neobiteljskim oblicima hiperkolesterolemije i miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike sa šećernom bolesti neovisno o inzulinu.

Dokazano je da smanjenje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i apolipoproteina B smanjuje opasnost od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

U multicentričnom otvorenom ispitivanju milosrdne primjene lijeka koje je trajalo 8 tjedana s mogućnošću nastavka ispitivanja promjenljivog trajanja, s uključenih 335 bolesnika, bilo je 89 bolesnika s utvrđenom homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. U tih 89 bolesnika prosječno smanjenje LDL kolesterola bilo je približno 20%. Atorvastatin se primjenjivao u dozama do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

U REVERSAL ispitivanju (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) učinak intenzivnog snižavanja razine lipida atorvastatinom 80 mg i učinak uobičajenog stupnja snižavanja razine lipida pravastatinom 40 mg na koronarnu aterosklerozu, 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 u 502 bolesnika. U skupini na atorvastatinu (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene volumena ateroma (primarni kriterij), 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 bio je statistički značajan (p=0,02). Učinak intenzivnog snižavanja lipida na glavne kardiovaskularne ishode ispitivanja (npr.

potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istraživani u ovom ispitivanju.

U skupini na atorvastatinu, LDL kolesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28), a u skupini na pravastatinu, LDL kolesterol smanjen je na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 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 bolesnika koji su dobivali atorvastatin, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) smanjena je za prosječno 36,4 % u usporedbi s 5,2 % smanjenja u skupini bolesnika koja je dobivala pravastatin ($p < 0,0001$).

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 snižavanja lipida atorvastatinom na glavne kardiovaskularne ishode nije istraživani u ovom ispitivanju. Zbog toga, klinički značaj ovih rezultata na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja nije poznat.

Akutni koronarni sindrom

U ispitivanju MIRACL, bio je ispitivan učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u 3086 bolesnika (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina). Liječenje je započeto tijekom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajalo je kroz period od 16 tjedana. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg/dan produljilo je vrijeme do pojavljivanja kombiniranog primarnog ishoda, definiranog kao smrt zbog 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% ($p=0,048$). To je uglavnom bilo zbog smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26% ($p=0,018$). Drugi sekundarni ishodi nisu postigli statistički značaj (ukupno: placebo: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Sigurnosni profil atorvastatina u ispitivanju MIRACL bio je u skladu s onim opisanim u dijelu 4.8.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

Učinak atorvastatina na koronarnu bolest sa smrtnim ishodom ili bez njega analiziran je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo-kontroliranom ispitivanju ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 - 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine pectoris s ukupnim kolesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (251mg/dl). Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest 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 antihipertenzivne lijekove (amlodipin ili atenolol kao osnovo liječenje) te atorvastatin u dozi od 10 mg na dan ($n=5168$) ili placebo ($n=5137$).

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

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) ¹	p-vrijednost
Koronarni događaj (fatalna	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005

KBS i nefatalni IM)				
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

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

Ukupna i kardiovaskularna smrtnost nisu bile značajno smanjene (185 vs 212 događaja, $p=0,17$ i 74 vs 82 događaja, $p=0,51$). Analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), povoljan učinak atorvastatina primijećen je u 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 (amlodipin ili atenolol). Primarni ishod (fatalna KBS bolest plus nefatalni IM) bio je značajno smanjen u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovno antihipertenzivno liječenje dobivala amlodipin (omjer rizika 0,47 (0,32 – 0,69), $p=0,00008$), ali ne i u skupini koja je kao osnovno liječenje dobivala atenolol (omjer rizika 0,83 (0,59 – 1,17), $p=0,287$).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), u 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). 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 na dan ($n=1428$) ili su dobivali placebo ($n=1410$) tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,9 godina.

Učinak atorvastatina na apsolutno i relativno smanjenje rizika bio je sljedeći:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) ¹	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (IM sa smrtnim ishodom ili bez njega, tihi IM, smrt zbog akutne KBS, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
IM (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, nijema ishemija)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Moždani udar (sa smrtnim ishodom ili bez njega)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

¹Na 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 angioplasty*)- perkutana transluminalna koronarna angioplastika. Nije primijećena razlika u učinku liječenja ovisno o spolu, dobi bolesnika ili o početnoj razini LDL kolesterola. Primijećen je pozitivan trend što se tiče stope smrtnosti (82 smrti u placebo skupini prema 61 smrti u skupini bolesnika liječenih atorvastatinom, $p=0,0592$).

Rekurentni moždani udar

U ispitivanju prevencije moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola (SPARCL- *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), procjenjivan je učinak atorvastatina u dozi

od 80 mg na dan, odnosno placebo u 4731 bolesnika koji su unutar zadnjih 6 mjeseci doživjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), a koji nisu imali koronarnu bolest srca. Među ispitanicima, bilo je 60 % muškaraca u dobi između 21 i 92 godina (prosječna dob 63 godine) s prosječnom početnom vrijednošću LDL kolesterola od 133 mg/dl (3,4 mmol/l).

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

Primarni ishod ispitivanja (moždani udar sa smrtnim ishodom ili bez njega) smanjen je za 15 % u skupini koja je primala atorvastatin u dozi od 80 mg (omjer rizika HR 0,85; 95% CI, 0,72 -1,00; p=0,05) u usporedbi s placebo skupinom (omjer rizika HR 0,84; 95% CI, 0,71 - 0,99; p=0,03 nakon prilagodbe prema početnim vrijednostima).

Stopa smrtnost zbog svih uzroka je bila 9,1 % (216/2365) u skupini bolesnika koji su primali atorvastatin, u odnosu na 8,9 % (211/2366) u bolesnika koji su dobivali placebo.

Post-hoc analiza pokazala je da je atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio incidenciju ishemijskog inzulta (218/2365; 9,2 %) u odnosu na placebo (274/2366, 11,6 %, p=0,01), a povećao incidenciju hemoragijskog inzulta (55/2365, 2,3 %) u usporedbi s placebo (33/2366, 1,4 %, p=0,02).

- Rizik od hemoragijskog inzulta bio je veći u bolesnika koji su prije početka ispitivanja već doživjeli hemoragijski inzult (7/45 u skupini koja je primala atorvastatin u usporedbi s 2/48 u placebo skupini; omjer rizika HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik od ishemijskog inzulta u obje skupine bio sličan (3/45 u skupini koja je primala atorvastatin u usporedbi s 2/48 u placebo skupini; omjer rizika HR 1,64; 95 % CI, 0,27 -9,82).
- Rizik od hemoragijskog inzulta bio je veći u bolesnika koji su prije početka ispitivanja već doživjeli lakunarni infarkt (20/708 u skupini koja je dobivala atorvastatin u odnosu na 4/701 u placebo skupini; omjer rizika HR 4,99; 95 % CI, 1,71 - 14,61). Međutim, rizik od ishemijskog inzulta u tih je bolesnika bio manji (79/708 u skupini koja je dobivala atorvastatin u odnosu na 102/701 u placebo skupini; omjer rizika HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Moguće je da je neto rizik od moždanog udara povećan u bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom, koji uzimaju atorvastatin u dozi od 80 mg na dan.

U podskupini bolesnika s prethodnim hemoragijskim inzultom, stopa smrtnost zbog svih uzroka bila je 15,6 % u onih koji su dobivali atorvastatin (7/45), odnosno 10,4 % u placebo skupini (5/48). U podskupini bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom stopa smrtnost zbog svih uzroka bila je 10,9 % u bolesnika koji su primali atorvastatin (77/708) u odnosu na 9,1 % u placebo skupini (64/701).

Pedijatrijska populacija

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

U 8-tjednom otvorenom ispitivanju ispitivana je farmakokinetika, farmakodinamika, sigurnost i podnošljivost atorvastatina u djece i adolescenata s genetički potvrđenom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnom vrijednosti LDL kolesterola ≥ 4 mmol/l. Bilo je uključeno ukupno 39 djece i adolescenata u dobi od 6-17 godina. Skupina A je uključivala 15 djece 6-12 godina starosti te u fazi 1 po Tanneru. Skupina B je uključivala 24 djece 10-17 godina starosti te u fazi ≥ 2 po Tanneru.

Početna doza atorvastatina bila je 5 mg dnevno u obliku tablete za žvakanje u Skupini A i 10 mg dnevno u obliku tablete u Skupini B. Bilo je dozvoljeno udvostručiti dozu ako ispitanik nije postigao ciljnu razinu LDL kolesterola od $<3,35$ mmol/L do četvrtog tjedna i ako se atorvastatin dobro podnosio.

Prosječne vrijednosti LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, VLDL kolesterola i apolipoproteina B smanjene su do drugog tjedna u 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 skupine bez obzira da li su osobe koristile početnu dozu ili im

je početna doza udvostručena. U osmom tjednu, prosječni postotak promjene u odnosu na početne vrijednosti bio je 40% za LDL kolesterol odnosno 30% za totalni kolesterol, kroz cijeli raspon izlaganja.

U drugom otvorenom ispitivanju s jednim krakom, bilo je uključeno 271 dijete oba spola s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 15 godina. Djeca su bila liječena atorvastatinom u trajanju do tri godine. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje su bili potvrđena heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija i početna vrijednost LDL kolesterola ≥ 4 mmol/L (približno 152 mg / dL). Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 139 djece u razvojnoj fazi Tanner 1 (općenito u rasponu od 6 do 10 godina starosti). Doziranje atorvastatina (jednom dnevno) započeto je s dozom od 5 mg (u obliku tableta za žvakanje) za djecu mlađu od 10 godina. Početna doza atorvastatina za djecu u dobi od 10 i više godina iznosila je 10 mg (jednom dnevno). U svih bolesnika doza se je mogla titrirati na veće doze kako bi se postigla ciljna vrijednost LDL kolesterola $<3,35$ mmol / L. Srednja ponderirana doza za djecu od 6 do 9 godina bila je 19,6 mg, a srednja ponderirana doza za djecu u dobi od 10 i više godina bila je 23,9 mg.

Aritmetička sredina (+/- SD) početnih vrijednosti LDL kolesterola bila je 6,12 (1,26) mmol / L što odgovara približno 233 (48) mg / dL. Za konačne rezultate vidjeti donju Tablicu 3 niže u tekstu. Podaci su bili konzistentni s time da lijek ne utječe na bilo koji od parametara rasta i razvoja (tj. visina, težina, BMI, stadij prema Tanneru, procjena ispitivača ukupnog sazrijevanja i razvoja) pedijatrijskih i adolescentnih ispitanika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su dobivali atorvastatin tijekom 3-godišnjeg ispitivanja. Prema procjeni ispitivača tijekom posjeta, nisu zabilježene nuspojave koje bi se odnosile na visinu, težinu, BMI prema dobi ili spolu.

Tablica 3 Učinak atorvastatina na snižavanje lipida u dječaka i djevojčica adolescentne dobi s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (mmol/l)						
Vremenska točka	N	Ukupni kolesterol (S.D.)	LDL kolesterol (S.D.)	HDL kolesterol (S.D.)	Trigliceridi (S.D.)	Apolipoprotein 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)**
Mjesec 30.	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mjesec 36./ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

“Mjesec 36./ET” uključuje podatke od završne posjete za subjekte u kojih je ispitivanje završeno prije planiranog vremenskog okvira od 36 mjeseci, kao i 36-mjesečne podatke za subjekte koji su sudjelovali u ispitivanju punih 36 mjeseci;
 *Mjesec 30. N za ovaj parametar je bio 207;
 **=Početna vrijednost N za ovaj parametar je bila 270;
 ***=Mjesec 36./ET N za ovaj parametar je bio 243;
 #=g/l za Apolipoproteine B.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija pedijatrijskih bolesnika u dobi između 10 i 17 godina
 U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, praćeno otvorenom fazom, na 187 dječaka i djevojčica nakon prve menstruacije od 10-17 godina (prosječne dobi 14,1 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom ili teškom hiperkolesterolemijom, koji su nasumice raspoređeni u skupine koja uzima atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tijekom 26 tjedna, a 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 je povećana 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 (raspon 1,81-6,26 mmol/l) u skupini na atorvastatinu u odnosu na 5,91 mmol/l (raspon 3,93-9,96 mmol/l) u placebo skupini tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja.

Dodatna ispitivanja atorvastatina naspram kolestipola provedena u pedijatrijskih bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi od 10 do 18 godina pokazala su da atorvastatin (N=25) uzrokuje značajno smanjenje LDL kolesterola u 26. tjednu ($p < 0,05$) u usporedbi s kolestipolom (N=31).

U ispitivanju milosrdnog davanja bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom (uključujući homozigotnu hiperkolesterolemiju) bilo je uključeno 46 pedijatrijskih bolesnika koji su liječeni atorvastatinom titriranim ovisno o odgovoru na lijek (neki bolesnici primali su 80 mg atorvastatina dnevno). Ispitivanje je trajalo 3 godine; LDL kolesterol bio je snižen za 36%.

Nije ustanovljena dugoročna učinkovitost liječenja atorvastatinom u dječjoj dobi u smanjenju poboljšavanja i smrtnosti u odrasloj dobi.

Europska Agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja atorvastatina u djece u dobi od 0 do manje od 6 godina u liječenju heterozigotne hiperkolesterolemije, te u djece u dobi od 0 do manje od 18 godina u liječenju homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, kombinirane (mješovite) hiperkolesterolemije, primarne hiperkolesterolemije te u prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskih bolesnika).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se nakon oralne primjene brzo apsorbira; najviše plazmatske koncentracije (C_{max}) postižu se nakon jedan do dva sata. Opseg apsorpcije povećava se proporcionalno s dozom atorvastatina. Bioraspoloživost atorvastatina nakon oralne primjene filmom obloženih tableta iznosi 95 - 99 % u usporedbi s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina približno je 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG KoA reduktaze iznosi oko 30%. Niska sistemska raspoloživost može se pripisati predsistemskom klirensu u sluznici probavnog sustava i/ili učinku prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Srednji volumen distribucije atorvastatina je oko 381 litre. Na proteine u plazmi veže se ≥ 98 % lijeka.

Biotransformacija

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 u orto- i parahidroksi derivate i različite beta-oksidiacijske metabolite. Osim drugih puteva, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. *In vitro* inhibicija HMG KoA reduktaze orto- i parahidroksi metabolitima jednaka je inhibiciji atorvastatinom. Približno 70% inhibicijske aktivnosti za HMG KoA reduktazu posljedica je djelovanja aktivnih metabolita.

Eliminacija

Atorvastatin se eliminira prvenstveno putem žuči, nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Čini se, međutim, da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina iz plazme čovjeka iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibitorne aktivnosti za HMG KoA reduktazu iznosi oko 20 do 30 sati zbog dodatnog učinka aktivnih metabolita. Atorvastatin je supstrat jetrenih transporterata, 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

Starije osobe

U zdravih starijih osoba razine atorvastatina i aktivnih metabolita u plazmi više su nego u mladim odraslim osoba, dok je hipolipemički učinak približno jednak onomu u bolesnika mlađe dobne skupine.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom 8-tjednom ispitivanju pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6-17 godina), u fazi 1 po Tanneru (N = 15) i fazi ≥ 2 po Tanneru (N = 24) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim vrijednostima LDL kolesterola ≥ 4 mmol/l liječeni su s 5 ili 10 mg tabletama za žvakanje ili 10 ili 20 mg filmom obloženim tabletama atorvastatina jedanput na dan. Tjelesna težina je bila jedina značajna varijabla za atorvastatin u farmakokinetičkom modelu populacije. Prividni oralni klirens atorvastatina u pedijatrijskih ispitanika čini se sličan onome u odraslih kada se skalira alometrijski prema tjelesnoj težini. Dosljedno smanjenje LDL kolesterola i ukupnog kolesterola zabilježeno je tijekom cjelokupnog izlaganja atorvastatinu i O-hidroksiatorvastatinu.

Spol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena razlikuju se u odnosu na one u muškaraca (žene: približno 20% viša vrijednost C_{max} i približno 10% niža vrijednost AUC). Ove razlike nisu bile klinički značajne te nisu dovele do klinički značajnih razlika u učinku na lipide između muškaraca i žena.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolest bubrega ne utječe na razinu niti na hipolipemički učinak atorvastatina i njegovih metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih metabolita znatno su povećane (C_{max} oko 16 puta, AUC oko 11 puta) u plazmi bolesnika s kroničnom bolešću jetre uzrokovanom alkoholom (Childs-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam

Jetreni unos svih inhibitora HMG-KoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. U bolesnika s SLOC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam u kodiranju gena OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan s 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC), nego kod osoba bez ove varijante genotipa (c.521TT). Genetsko oštećenje jetrenog unosa atorvastatina je također moguće u ovih bolesnika. Moguće posljedice za učinkovitost su nepoznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* ispitivanja i 1 *in vivo* ispitivanju. Atorvastatin nije pokazao kancerogeni učinak u štakora, ali visoke doze u miševa (rezultirajući 6-11 puta većom AUC vrijednosti 0-24 sata postignutom u ljudi s najvećom preporučenom dozom) pokazale su pojavnost hepatocelularnih adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki miševa.

Ispitivanja na životinjama ukazuju da inhibitori HMG KoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije pokazao učinak na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Ipak, pri dozama toksičnim za majku zabilježena je i fetalna toksičnost u štakora i kunića. Mladunčad štakora kasnila je u razvoju a postnatalno preživljavanje bilo je smanjeno tijekom izlaganja ženki štakora visokim dozama atorvastatina. U štakora je dokazan placentarni prolazak lijeka. U štakora su plazmatske koncentracije atorvastatina bile jednake onima u mlijeku. Nije poznato izlučuje li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat/celuloza, mikrokristalična
kalcijev karbonat
kopovidon VA64
krosopovidon, vrsta B

karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

Film-ovojnica

boja Opadry white Y-1-7000:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Calipra 10 mg filmom obložene tablete

2 godine.

Calipra 20 mg filmom obložene tablete

Calipra 40 mg filmom obložene tablete

Calipra 80 mg filmom obložene tablete

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju zaštićeno od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Calipra 10 mg: 30 (3x10) tableta u PVC/TE/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

Calipra 20 mg: 30 (3x10) tableta u PVC/TE/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

Calipra 40 mg: 30 (2x15) tableta u PVC/TE/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

Calipra 80 mg: 30 (3x10) tableta u PVC/TE/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

Calipra 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-638949439

Calipra 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-724169789

Calipra 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-083911129

Calipra 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-218564518

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. siječnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. travnja 2023.