

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Liptin 10 mg filmom obložene tablete
Liptin 20 mg filmom obložene tablete
Liptin 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Liptin 10 mg filmom obložene tablete

1 filmom obložena tableta sadrži 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Liptin 20 mg filmom obložene tablete

1 filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Liptin 40 mg filmom obložene tablete

1 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.

Liptin 10 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 7 mm.

Liptin 20 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 9 mm.

Liptin 40 mg filmom obložene tablete: bijele, ovalne bikonveksne, filmom obložene tablete dimenzija 8,2 x 17 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

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

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

Prevencija kardiovaskularne bolesti

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje koncentracije kolesterola prije početka liječenja Liptinom i dijeta se mora nastaviti i za vrijeme terapije.

Dozu treba odrediti individualno u skladu s početnom razinom LDL-kolesterola, ciljem terapije i bolesnikovim odgovorom na liječenje.

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

Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (miješana) hiperlipidemija

Većina bolesnika će postići kontrolu s 10 mg Liptina jednom dnevno. Terapijski odgovor se može očekivati unutar 2 tjedna, a maksimalni odgovor se obično postiže nakon 4 tjedna. Terapijski odgovor održan je tijekom dugotrajnog liječenja.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Početna doza iznosi 10 mg Liptina dnevno. Doza se individualno prilagođava svaka 4 tjedna sve do ukupno 40 mg dnevno. Nakon toga se doza može povisiti do maksimalno 80 mg dnevno ili se dozi od 40 mg Liptina jednom dnevno može dodati sekvestrant žučnih kiselina.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

Doza atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 10 – 80 mg na dan (vidjeti dio 5.1.). U ovih bolesnika atorvastatin se treba primijeniti kao dodatak drugim metodama za snižavanje vrijednosti lipida (kao na primjer LDL aferezi) ili ako takve metode nisu dostupne.

Prevencija kardiovaskularne bolesti

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Liptin treba primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

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

Istodobna primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitis 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 s ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Hiperkolesterolemija

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

U djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza je 10 mg atorvastatina dnevno (vidjeti dio 5.1.). Doza može biti titrirana do

HALMED

06 - 05 - 2022

ODOBRENO

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

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

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

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

Način primjene

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

4.3. Kontraindikacije

Liptin je kontraindiciran u bolesnika:

- koji imaju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza nerazjašnjeno uzroka, koje su trostruko veće od gornje granice normalnih vrijednosti
- za vrijeme trudnoće, dojenja i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.6.)
- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje jetre

Prije početka liječenja, te periodički tijekom liječenja, treba napraviti pretrage funkcije jetre. U bolesnika kod kojih se pojavi bilo kakav znak ili simptom koji bi upućivao na oštećenje funkcije jetre, treba učiniti laboratorijske testove jetre. Bolesnike u kojih porastu vrijednosti transaminaza treba pratiti sve dok se vrijednosti ne vrati na normalne razine. Ukoliko povišenje razine transaminaza trostruko veće od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, potrebno je smanjiti dozu Liptina ili prekinuti njegovo uzimanje (vidjeti dio 4.8.).

Liptin trebaju uzimati s oprezom bolesnici koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju u anamnezi bolesti jetre.

Prevencija moždanog udara intenzivnim smanjenjem razina kolesterola (engl. Stroke Prevention by Aggresive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL studija)

U post-hoc analizi podvrsta moždanih udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca, a koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitornu ishemiju ataku (TIA), uočila se povećana incidencija hemoragijskog inzulta u onih bolesnika koji su uzimali 80 mg atorvastatina u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo. Povećan rizik je naročito primijećen kod bolesnika s hemoragijskim inzultom ili lakunarnim infarktom u anamnezi. U bolesnika s hemoragijskim inzultom ili lakunarnim infarktom u anamnezi, omjer rizika i koristi primjene 80 mg atorvastatina je nejasan, te stoga prije uvodenja atorvastatina u terapiju treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik hemoragijskog inzulta (vidjeti dio 5.1.).

Djelovanje na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima djelovati na skeletne mišiće uzrokujući mijalgiju, miozitis i miopatiju koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajno povišenom koncentracijom kreatin

kinaze (CK – više nego deseterostruko viša od gornje granice normale), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, pozitivnim protutijelom na HMG-CoA reduktazu i poboljšanjem uz imunosupresivne lijekove.

Prije početka liječenja Liptinom

Atorvastatin treba biti propisan s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu.

Vrijednosti kreatin kinaze (CK) treba odrediti prije početka liječenja statinom u sljedećim situacijama:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- prethodna anamneza o toksičnom djelovanju statina ili fibrata na mišiće
- prethodna jetrena bolest i/ili konzumacija većih količina alkohola
- u starijih osoba (starijih od 70 godina), treba razmotriti neophodnost takvih mjera zbog prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za nastanak rabdomiolize
- slučajevi u kojima može doći do porasta razine atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5.) te primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2.)

U takvim je situacijama potrebno procijeniti rizik liječenja u odnosu na moguću korist, a također se preporučuje kliničko praćenje.

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

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne smije se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK jer je tada interpretacija vrijednosti otežana. Ako je početna vrijednost CK značajno povećana (viša od 5 puta od gornje granice normale), mjerjenje se treba ponoviti unutar pet do sedam dana kako bi se potvrdili rezultati.

Tijekom liječenja Liptinom

- Bolesnike treba uputiti da hitno prijave mišićnu bol, slabost ili grčeve u mišićima, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom.
- Ako se takvi simptomi pojave dok bolesnik uzima atorvastatin, potrebno je izmjeriti vrijednost CK. Ukoliko se pokaže da su vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako je vrijednost CK povišena ≤ 5 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti, treba razmislići o prekidu liječenja.
- Ako se simptomi povuku i CK vrijednosti vrate na normalu, može se razmotriti ponovno liječenje atorvastatinom ili liječenje s drugim statinom u najnižoj dozi i uz veliki oprez.
- Terapija atorvastatinom mora se prekinuti, ako se klinički značajno povisi razina CK (> 10 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako je dijagnosticirana rabdomoliza, odnosno ako se na nju sumnja.

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, posaconazol, letermovir te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa

C (HCV) (npr. boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvira/sofosbuvira), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodna, treba pozorno odvagnuti koristi i rizike takve terapije. Ako bolesnici uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža maksimalna doza atorvastatina. Nadalje, u slučaju potentnih inhibitora CYP3A4 treba razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Liptin se ne smije primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika kod kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra nužnom, potrebno je prekinuti liječenje statinima za vrijeme cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je savjetovati bolesniku da odmah zatraži savjet liječnika ako se pojave bilo kakvi simptomi slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Intersticijska bolest pluća

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

Diabetes mellitus

Neki pokazatelji upućuju na to da statini, kao razred, povisuju razinu glukoze u krvi te u nekim 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, stoga ne bi smio biti razlogom prekida terapije statinima. Potreban je klinički i biohemski nadzor bolesnika s povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI $>30\text{ kg/m}^2$, povišeni trigliceridi, hipertenzija), sukladno nacionalnim smjernicama.

Pomoćne tvari

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primjenjenih lijekova na atorvastatin

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

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

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične podatke u nastavku). Kad je god to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju hepatitisa C (HCV) (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 izbjечiti, potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

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

Induktori 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), preporučuje se primjena atorvastatina i rifampicina u isto vrijeme, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, utjecaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat te kada se istodobna primjena ne može izbjечiti, treba pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.

Inhibitori transportnih proteina

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

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

Gemfibrozil / derivati fibratne kiseline

Primjena samih fibrata ponekad je povezana s miotksičnošću, uključujući i abdomiolizu. Rizik nastanka ovih stanja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako istodobnu primjenu nije moguće izbjечiti, 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 miotksičnošću, uključujući i abdomiolizu. Rizik pojave ovih stanja može se stoga povećati istodobnom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se kliničko praćenje ovakvih bolesnika.

Kolestipol

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

Fusidatna kiselina

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

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

Kolhicin

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

Učinak atorvastatina na istodobnu primjenu drugih lijekova

Digoksin

Pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže (*steady-state*) malo su porasle. Stoga bolesnike koji uzimaju digoksin treba odgovarajuće nadzirati.

Oralni kontraceptivi

Istodobnom primjenom Liptina i oralnih kontraceptiva povećava se plazmatska koncentracija noretindrona i etinilestradiola.

Varfarin

Klinička studija koja je uključivala bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom je pokazala 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 primijećeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajne antikoagulacijske interakcije, prije početka terapije atorvastatinom potrebno je utvrditi protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Također 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 antikoagulanima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine terapija, postupak treba ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija lijek-lijek provedene su samo u odraslim. Razmjer interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedene interakcije za odrasle i upozorenja iz dijela 4.4. treba uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

Interakcije lijekova

Tablica 1: Učinak istodobno primjenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

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

Glecaprevir 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 glecaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3.).
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dan 14.-21.)	40 mg 1. dana, 10 mg 20. dana	9.4	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8 sati, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	7.9	
Ciklosporin 5.2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	8.7	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	5.9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tijekom 8 dana	4.5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, s povećanjem na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), dani 4.-18., 30 minuta nakon davanja doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3.9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3.4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 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 dnevno tijekom 4 dana	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	2.3	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratna doza	1.95	Tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg.
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	3.29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	1.74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 ml jednom dnevno*	40 mg, jednokratna doza	1.37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jednokratna doza	1.51	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.

Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratna doza	1.33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, jednokratna doza	1.18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 2 tjedna	1.00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g, dva puta dnevno, 24 tjedna	40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana	0.74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 17 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	0.66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	0.59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istodobna primjena)	40 mg jednokratna doza	1.12	Ako je prijeko potrebna istodobna primjena rifampicina i atorvastatina, tad ih se preporučuje davati u isto vrijeme te pratiti bolesnike.
Rifampicin 600 mg jedna doza, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jednokratna doza	0.20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1.35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1.03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	2.3	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Kada je potrebna istodobna primjena s boceprevirom, ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 20 mg.

& Predstavlja omjer liječenja (istodobno primjenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5. radi kliničkog značaja.

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

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

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku drugih istodobno primjenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primjenjeni lijek		
	Lijek/doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0.25 mg jednom dnevno, 20 dana	1.15	Bolesnike koji uzimaju digoksin treba pažljivo pratiti.

40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1mg - etinilestradiol 35 µg	1.28 1.19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	*Fenazon, 600 mg jedna doza	1.03	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednokratna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	1.08	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	0.73	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0.99	Nema posebnih preporuka.

& Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primijeniti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

Liptin je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.). Sigurnost primjene u trudnoći nije dokazana.

Nisu provedene kontrolirane kliničke studije koje uključuju trudnice i primjenu atorvastatina.

Zabilježeni su rijetki slučajevi urođenih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

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

Liječenje majke atorvastatinom može umanjiti razine mevalonata u fetusa, koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te uobičajeni prekid terapije s lijekovima koji smanjuju količinu lipida tijekom trudnoće bi trebao imati vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hipercolesterolemijom.

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

Dojenje

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

Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Liptin ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3.).

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

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

H A L M E D
 06 - 05 - 2022
O D O B R E N O

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

4.8. Nuspojave

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

Temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište niže je naveden profil nuspojava za atorvastatin.

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

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Često: alergijske reakcije

Vrlo rijetko: anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hiperglikemija

Manje često: hipoglikemija, povećanje tjelesne težine, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more, nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

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

Rijetko: periferna neuropatija

Poremećaji oka

Manje često: zamućen vid

Rijetko: smetnje vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Vrlo rijetko: gubitak sluha

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: faringolaringealna bol, epistaksa

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, nadutost, dispepsija, mučnina, dijareja

Manje često: povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, eruktacija, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: hepatitis

Rijetko: kolestaza

Vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, kožni osip, svrbež, alopecija

Rijetko: angioneurotski edem, bulozni osipi uključujući erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mijalgija, artralgijski bol, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, bol u leđima

Manje često: bol u vratu, mišićni umor

Rijetko: miopatija, miozitis, abdominoliza, ruptura mišića, tendinopatija, ponekad komplikirana rupturom

Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu

Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

Često: poremećaji testova jetrene funkcije, povišena kreatin kinaza u krvi

Manje često: urin pozitivan na prisutnost leukocita

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u bolesnika koji su uzimali atorvastatin prijavljen je porast serumskih transaminaza. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego tri puta veći od gornje granice normale) 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 kinaze (CK) više nego tri puta veći od gornje granice normale uočen je u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično vrijednosti uočenoj u kliničkim ispitivanjima ostalih inhibitora reduktaze HMG-CoA. Vrijednosti više nego deset puta veće od gornje granice normale zabilježene su u 0,4 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom zabilježen je profil nuspojava općenito sličan onome bolesnika koji su primali placebo pri čemu je najčešći štetni događaj zabilježen u obje skupine neovisno o uzročno-posljedičnoj povezanosti bio infekcija. Klinički značajan učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u 3-godišnjem ispitivanju temeljem procjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjene stadija prema Tanneru i mjerenu tjelesne visine i težine. Sigurnost i podnošljivost primjene atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika su usporedive s onima u odraslih.

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

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene nekih statina:

- seksualna disfunkcija
- depresija
- pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4.)
- diabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (razina glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ 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 se traži 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 slučajevima predoziranja potrebno je liječiti simptomatski i prema potrebi poduzeti suportivne mjere. Treba pratiti funkciju jetre i razinu kreatin kinaze (CK) u serumu. Zbog opsežnog vezanja lijeka za proteine plazme, ne može se očekivati da bi hemodializa znatnije povećala klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metil-glutarii-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, odnosno kolesterola. 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-a nastaje lipoprotein male gustoće (LDL) koji se primarno katabolizira putem receptora visokog afiniteta za LDL (LDL receptor).

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

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

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

Dokazano je da smanjenje koncentracije ukupnog kolesterolja, LDL-kolesterolja i apolipoproteina B smanjuje opasnost od kardiovaskularnih događaja te kardiovaskularnog mortaliteta..

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

Ateroskleroza

U kliničkoj studiji REVERSAL (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) učinak intenzivnog smanjenja koncentracije lipida atorvastatinom u dozi od 80 mg i uobičajeni stupanj smanjenja koncentracije lipida pravastatinom u dozi od 40 mg u liječenju koronarne ateroskleroze ispitivan je intravaskularnim ultrazvukom (IVUZV) za vrijeme angiografije u bolesnika s koronarnom srčanom bolesti. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj, kontroliranoj kliničkoj studiji, IVUZV je učinjen na početku i nakon 18 mjeseci liječenja u 502 bolesnika. U atorvastatinskoj grupi (n=253) nije bilo progresije ateroskleroze.

Srednja vrijednost promjene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterij studije), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0.4% ($p=0.98$) u atorvastatinskoj i $+2,7\%$ ($p=0.001$) u pravastatinskoj grupi (n=249). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina bio je statistički značajan ($p=0.02$). Učinak intenzivnog snižavanja lipida na kardiovaskularne mjere ishoda (kao na primjer potreba za revaskularizacijom, nefatalni miokardijalni infarkt, koronarna smrt) nije bio istraživan u ovoj studiji.

U atorvastatinskoj grupi je LDL kolesterol reduciran prosječno na $2.04 \text{ mmol/l} \pm 0.8$ ($78.9 \text{ mg/dl} \pm 30$) u odnosu na početnu vrijednost $3.89 \text{ mmol/l} \pm 0.7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), a u pravastatinskoj grupi LDL kolesterol je reduciran na prosječno $2.85 \text{ mmol/l} \pm 0.7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) u odnosu na početnu vrijednost $3.89 \text{ mmol/l} \pm 0.7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0.0001$). Atorvastatin je također značajno smanjio 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 je povećao srednju vrijednost HDL kolesterola za 2.9% (pravastatin: $+5.6\%$, $p = \text{nije značajno}$). Srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) je smanjena u atorvastatinskoj grupi za prosječno 36.4% u odnosu na 5.2% smanjenja u pravastatinskoj grupi ($p < 0.0001$).

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

Profil sigurnosti i podnošljivosti u obje grupe bio je usporediv.

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

Akutni koronarni sindrom

U MIRACL kliničkom ispitivanju, ispitivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg na 3086 bolesnika (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina pektoris). 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 kombinirane primarne mjere ishoda, koja je bila definirana kao smrt od bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju, ili angina pektoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% ($p=0.048$). Spomenuto je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pektoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26% ($p=0.018$). Ostale sekundarne mjere ishoda nisu samostalno postigle statističku važnost (ukupno: placebo: 22.2% , atorvastatin: 22.4%). Profil sigurnosti primjene atorvastatina u MIRACL kliničkom ispitivanju u skladu je s navodima u dijelu 4.8.

Prevencija kardiovaskularne bolesti

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

Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest srca u nekog od najbližih rođaka, ukupni kolesterol: $HDL > 6$, perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijeve klijetke, prethodni

cerebrovaskularni događaj, specifičnu abnormalnost EKG-a, proteinuriju/albuminuriju. Svi uključeni bolesnici nisu imali visoki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja. Bolesnici su dobivali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovnu terapiju) te atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5168) ili placebo (n=5137).

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

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

Ukupan mortalitet i kardiovaskularni mortalitet nisu bili značajno smanjeni (185 naspram 212 događaja, p=0,17 i 74 naspram 82 događaja, p=0,51).

U analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), koristan učinak atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podskupini. Ukupni i kardiovaskularni mortalitet bile su brojčano veći u žena (38 naspram 30 i 17 naspram 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarna mjera ishoda (fatalna koronarna bolest plus nefatalni infarkt miokarda) bilo je značajno smanjenje u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovnu antihipertenzivnu terapiju dobivala amlodipin (HR 0,47 (0,32 - 0,69), p=0,00008), ali ne i u skupini koja je kao osnovnu terapiju dobivala atenolol (HR 0,83 (0,59 - 1,17), p=0,287).

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

Bolesnici su bili liječeni atorvastatinom u dozi od 10 mg dnevno (n=1428) ili 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 naspram placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika (%) ¹	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (fatalni i nefatalni AIM, tiki IM, akutna KBS smrt, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37 %	83 naspram 127	3,2 %	0,0010
IM (fatalni i nefatalni AIM,	42 %	38 naspram	1,9 %	0,0070

tihi IM)		64		
Moždani udari (fatalni i nefatalni)	48 %	21 naspram 39	1,3 %	0,0163

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

AIM = akutni infarkt miokarda; CABG (engl. *coronary artery bypass graft*) = koronarna arterijska prenosnica; KBS = koronarna bolest srca; IM = infarkt miokarda; PTCA (engl. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Nije primjećena razlika u učinku liječenja prema bolesnikovom spolu, dobi ili početnoj razini LDL-kolesterola.

Primjećen je pozitivan trend glede stope mortaliteta (82 smrti u placebo skupini prema 61 smrti u atorvastatinskoj skupini, p=0,0592).

Ponovljeni moždani udar

U ispitivanju pod nazivom „Prevencija moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (SPARCL – engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ispitivao se učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom na pojavu moždanog udara u skupini od 4731 bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (CHD). Muškog spola bilo je 60 % ispitanih, 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 kolesterol 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 primarne mjere ishoda, koja se sastojala 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 placebom. 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 % naspram 274/2366, 11,6 %, p=0,01) i povećao incidenciju hemoragičkog moždanog udara (55/2365, 2,3 % naspram 33/2366, 1,4 %, p=0,02) u usporedbi s placebom.

- Rizik za pojavu hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su već prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik za ishemički moždani udar bio podjednak za obje skupine (3/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik pojave hemoragičkog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin u usporedbi s 4/701 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 pedijatrijskim bolesnicima u dobi između 6 i 17 godina

Otvorena studija u trajanju od 8 tjedana u kojoj se ispitivala farmakokinetika, farmakodinamika te sigurnost primjene i podnošljivost atorvastatina provedena je na skupini djece i adolescenata s

dijagnosticiranom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i osnovnim LDL kolesterolom \geq 4 mmol/l. U studiju 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 za žvakanje i 10 mg formulacije tablete dnevno za Kohortu B. Bilo je dozvoljeno udvostručenje doze atorvastatina ukoliko ispitanik nije postigao ciljnu razinu LDL kolesterola od <3.35 mmol/l do 4. tjedna liječenja te ako se atorvastatin dobro podnosi.

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

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

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

Podaci su bili konzistentni s izostankom učinka lijeka na parametre rasta i razvoja (tj. tjelesnu visinu, težinu, BMI, Tannerov stadij, procjenu ispitivača o cijelokupnom sazrijevanju i razvoju) u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su u ispitivanju primali liječenje atorvastatinom kroz 3 godine. Nisu zabilježeni učinci lijeka na tjelesnu težinu, visinu, BMI po dobi ili spolu od strane ispitivača po posjeti.

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

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

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

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskim bolesnicima u dobi između 10 i 17 godina

U dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji nakon koje je uslijedila otvorena faza, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (prosjek godina 14.1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (OH) ili teškom hiperkolesterolemijom je nasumičnim izborom dobivalo atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tijekom 26 tjedana, a nakon toga su svi dobivali atorvastatin tijekom 26 tjedana. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg kroz prva 4 tjedna te je povećana na 20 mg ukoliko je LDL kolesterol bio $> 3.36 \text{ mmol/l}$. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog kolesterolja, LDL kolesterolja, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja. Srednja postignuta vrijednost LDL kolesterolja iznosila je 3.38 mmol/l (raspon: 1.81-6.26 mmol/l) u skupini koja je dobivala atorvastatin naspram 5.91 mmol/l (raspon: 3.93-9.96 mmol/l) u placebo skupini tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja.

Dodatna pedijatrijska studija atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi između 10 i 18 godina pokazala je da atorvastatin (N=25) uzrokuje značajno smanjenje u LDL kolesterolu u 26. tjednu ($p<0.05$) u usporedbi s kolestipolom (N=31).

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

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira. Maksimalna plazmatska koncentracija se postiže nakon 1 do 2 sata. Stupanj apsorpcije raste proporcionalno dozi. Nakon peroralne primjene, filmom obložene tablete atorvastatina pokazuju 95 % do 99 % bioraspoloživosti u usporedbi s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost je približno 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je oko 30 %. Niska sistemska raspoloživost pripisuje se predsistemskom klirensu u sluznici gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije atorvastatina otprilike iznosi 381 l. Vezanje za proteine plazme je $\geq 98\%$.

Biotransformacija

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 u orto- i parahidrosilirane derivate i različite produkte β -oksidacije. Izuzev drugih puteva, ti se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidrosiliranim metabolitima u *in vitro* uvjetima ekvivalentna je inhibiciji atorvastatinom. Približno 70 % inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu u krvi odnosi se na aktivne metabolite.

Eliminacija

Atorvastatin se primarno izlučuje preko žući nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. No čini se da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Prosječni poluvijek eliminacije

atorvastatina u plazmi čovjeka je oko 14 sati. Poluvijek biološkog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze je oko 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita.

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

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je viša u zdrave starije populacije nego u mlađih odraslih osoba, dok je utjecaj na lipide usporediv s onima u skupini mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

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

Spol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena se razlikuju od onih u muškaraca (žene: približno 20 % viša C_{max} , a približno 10 % niži AUC). Te razlike nemaju kliničkog značenja, niti uzrokuju klinički značajne razlike u djelotvornosti na lipide kod žena i muškaraca.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je značajno povišena (približno 16 puta C_{max} i oko 11 puta AUC) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvanom alkoholom (Child-Pugh stadij B).

SLCO1B1 polimorfizam

Ulazak inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje transportni protein OATP1B1. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od nastanka rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam gena koji kodira transporter OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) povezuje se s 2.4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Također je u ovih bolesnika moguć genetički poremećaj ulaska atorvastatina na jetru. Nisu poznate moguće posljedice na djelotvornost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6 do 11 puta većim AUC_{0-24 h} od onog postignutog 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 odgodeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno post-natalno 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

manitol
celuloza, mikrokristalična
kalcijev karbonat
povidon
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza
titaničev dioksid (E 171)
makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 ili 60 filmom obloženih tableta u OPA/PVC/Al//Al blisteru
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lik i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

Liptin 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-741474267

Liptin 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-391443293

Liptin 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-656127058

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. svibnja 2022.