

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tulip 10 mg filmom obložene tablete

Tulip 20 mg filmom obložene tablete

Tulip 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tulip 10 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat. 1 tableta sadrži 34,80 mg laktoze hidrata.

Tulip 20 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat. 1 tableta sadrži 34,80 mg laktoze hidrata.

Tulip 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat. 1 tableta sadrži 69,90 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tulip 10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, blago izbočene filmom obložene tablete s oznakom HLA 10 na jednoj strani, dimenzije 9 mm.

Tulip 20 mg tablete su svijetložute, okrugle, blago izbočene filmom obložene tablete s oznakom HLA 20 na jednoj strani, dimenzije 9 mm.

Tulip 40 mg tablete su svijetložute, okrugle, blago izbočene filmom obložene tablete s oznakom HLA 40 na jednoj strani, dimenzije 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Tulip je indiciran, uz obveznu dijetu, za snižavanje povišenog ukupnog kolesterola (total-C), LDL-kolesterola (LDL-C), apolipoproteina B i triglicerida, u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (mješovitu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere nisu dostatne.

Tulip je indiciran i za snižavanje ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u odraslih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak drugim mjerama za snižavanje lipida (npr. LDL afereza), ili ako te mjere nije moguće provesti.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Atorvastatin se koristi za prevenciju 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 lijekom Tulip, bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola, a dijetu mora nastaviti i tijekom terapije.

Doziranje treba individualno prilagoditi ovisno o početnim vrijednostima LDL kolesterola, cilju terapije i odgovoru bolesnika na liječenje.

Uobičajena početna doza iznosi 10 mg atorvastatina, jednom dnevno. Doziranje treba prilagođavati u razmacima od 4 tjedna ili više. Maksimalna doza je 80 mg jedanput dnevno.

Primarna hiperkolesterolemija i kombinirana (mješovita) hiperlipidemija

U većine bolesnika, kontrola se postiže s 10 mg atorvastatina, jedanput dnevno. Odgovor na liječenje uočava se unutar 2 tjedna, a maksimalni odgovor se obično postiže unutar 4 tjedna liječenja i održava se dugotrajnim liječenjem.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Bolesnik treba započeti liječenje s 10 mg atorvastatina jednom dnevno. Doziranje se treba individualizirati i prilagođavati svaka 4 tjedna do doze od 40 mg dnevno. Zatim se doza može povećati do najveće dozvoljene doze od 80 mg dnevno ili se lijekovi koji vežu žučne kiseline mogu kombinirati s 40 mg atorvastatina, jedanput dnevno.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iznosi 10 do 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin treba primijeniti kao dodatak drugoj terapiji za snižavanje vrijednosti lipida (npr. LDL aferezi), odnosno, ako takvo liječenje nije moguće provesti, atorvastatin se primjenjuje sam.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

U ispitivanjima primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, doza je iznosila 10 mg dnevno. Veće doze mogu biti potrebne kako bi se postigle razine (LDL) kolesterola prema važećim smjernicama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Stariji bolesnici

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

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Hiperkolesterolemija:

Primjena atorvastatina u djece mora se provoditi pod kontrolom specijalista s iskustvom u liječenju hiperlipidemije kod djece, a bolesnike je potrebno redovito procjenjivati kako bi se postigao napredak.

U djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 godina i starije, preporučena početna doza je 10 mg atorvastatina dnevno (vidjeti dio 5.1.). Doza može biti titrirana do 80 mg dnevno, ovisno o odgovoru i podnošljivosti. Doze je potrebno individualizirati prema preporučenom cilju liječenja. Prilagodbe treba provoditi u intervalima od 4 tjedna ili češće. Titracija doze do 80 mg dnevno je potkrijepljena podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i ograničenim kliničkim podacima iz ispitivanja u djece s 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.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

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

Način primjene

Tulip se uzima oralno. Lijek se primjenjuje u jednoj dozi, a može se uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Primjena Tulipa kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- aktivna bolest jetre ili nerazjašnjene, trajno povišene vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN),
- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C
- trudnoća, dojenje i primjena u žena u generativnoj dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na jetru

Testove funkcije jetre treba obaviti prije početka liječenja i kasnije ih periodično ponavljati. U bolesnika u kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na oštećenje funkcije jetre, treba obaviti testove funkcije jetre. Bolesnike u kojih su se povećale vrijednosti transaminaza, treba pratiti sve dok se vrijednosti ne normaliziraju. Ako porast transaminaza koji je trostruko veći od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjenje doze lijeka Tulip ili prekid njegove primjene (vidjeti dio 4.8).

Tulip treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Prevenција moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

Post-hoc analiza podtipova moždanog udara u bolesnika koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (engl. *coronary heart disease*, CHD), a koji su nedavno doživjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), pokazala je da je učestalost hemoragijskog moždanog udara bila veća u bolesnika koji su započeli liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg u odnosu na one bolesnike koji su dobivali placebo. Povećani rizik je posebno opažen u bolesnika koji su prilikom uključivanja u kliničko ispitivanje u anamnezi već imali hemoragijski moždani udar ili lakunarni infarkt.

U bolesnika koji su već imali hemoragijski udar ili lakunarni infarkt, omjer rizika i koristi liječenja atorvastatinom u dozi od 80 mg je nejasan, zbog čega prije početka liječenja potrebno pažljivo razmotriti mogući rizik od hemoragijskog moždanog udara (vidjeti dio 5.1).

Učinci na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju koja može napredovati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja, karakteriziranog značajnim povišenjem razine kreatin kinaze (CK), za više od deset puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (ULN), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

Prije početka liječenja

Atorvastatin se propisuje s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu.

U sljedećim situacijama potrebno je odrediti vrijednost kreatin kinaze (CK) prije započinjanja liječenja statinom:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- osobna ili obiteljska anamneza za nasljedne bolesti mišića
- mišićna toksičnost u anamnezi uzrokovana statinom ili fibratom
- prijašnje bolesti jetre i/ili prekomjerna konzumacija alkohola
- u starijih osoba (dob > 70 godina) treba razmotriti neophodnost određivanja vrijednosti kreatin kinaze, s obzirom na prisutnost drugih predisponirajućih faktora za nastanak rabdomiolize
- situacije u kojima može doći do porasta razine atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) i primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2)

U takvim situacijama treba razmotriti rizik liječenja naspram moguće koristi, uz preporuku pažljivog kliničkog praćenja bolesnika.

Ukoliko su početne vrijednosti CK značajno povišene (>5 puta ULN), liječenje se ne smije započeti.

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze (CK)

Kreatin kinazu (CK) ne smije se mjeriti nakon većih tjelesnih napora ili ako postoje bilo kakvi drugi uzroci povećanja razine CK, jer to otežava tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ukoliko su početne vrijednosti CK značajno povišene (>5 puta ULN), mjerenje treba ponoviti unutar 5 do 7 dana, kako bi se potvrdili rezultati.

Tijekom liječenja

- Bolesnike treba upozoriti da odmah prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, posebice ako su praćeni malaksalošću ili povišenom temperaturom.
- Ukoliko se takvi simptomi jave u bolesnika tijekom liječenja atorvastatinom, potrebno je izmjeriti razinu CK. Ako su razine CK značajno povišene (>5 puta ULN), liječenje treba prekinuti.

- Ukoliko su mišićni simptomi teški ili ometaju normalno funkcioniranje bolesnika, čak i ako su razine CK povišene ≤ 5 puta ULN, treba razmotriti prekid daljnjeg liječenja.
- Ukoliko se simptomi povuku i razine CK vrata na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili nekog drugog statina u najnižoj dozi, uz pažljivo praćenje bolesnika.
- Liječenje atorvastatinom mora se prekinuti kod klinički značajnog povišenja razina CK (>10 puta ULN) ili ako se posumnja ili dijagnosticira rabdomioliza.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Rizik za nastanak rabdomiolize je povećan kod istodobne primjene atorvastatina i nekih lijekova koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su jaki 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, također, može biti povećan kod istodobne primjene gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira), eritromicina, niacina ili ezetimiba, kolhicina. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučaju gdje je istodobna primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodna, treba pažljivo procijeniti korist i rizik zajedničkog liječenja. Preporučuju se niže maksimalne doze atorvastatina u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi. Pored toga, u slučaju primjene jakih inhibitora CYP3A4, treba razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina, te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Tulip se ne smije istodobno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, kao ni unutar 7 dana od prestanka uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika u kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da hitno zatraži savjet liječnika ukoliko ima bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti.

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

U iznimnim okolnostima, u kojima je potrebno produljiti sistemsku primjenu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom lijeka Tulip i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Pedijatrijska populacija

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

Intersticijska bolest pluća

Prilikom primjene nekih statina, zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća, naročito nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja bolesnika (umor, gubitak težine i vrućicu). Pri sumnji da se u bolesnika razvila intersticijska bolest pluća, liječenje statinima treba prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi sugeriraju da statini kao klasa lijekova povisuju razinu glukoze u krvi i u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, ovaj je rizik nadmašen smanjenjem vaskularnog rizika uz statine i zbog toga ne smije biti razlogom za prekid liječenja statinom. Bolesnike s rizikom

(glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biokemijski, sukladno nacionalnim smjernicama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *multi-drug resistance protein 1*, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i kod istodobne primjene atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije u nastavku). 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 HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitore HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) kad god je to moguće. U slučajevima kad istodobnu primjenu ovih lijekova s atorvastatinom nije moguće izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina, te se 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 prilikom primjene eritromicina u kombinaciji sa statinima. Ispitivanja interakcija koja bi procjenjivala učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedena. I amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti smanjenje najveće doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajući nadzor bolesnika tijekom istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajući klinički nadzor se preporučuje nakon uvođenja ili nakon prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, pripravci s gospinom travom) može dovesti do promjenjivih smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvojnog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos u hepatocite), preporuča se istodobna primjena atorvastatina s rifampicinom, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, utjecaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, te kada se istodobna primjena ne može izbjeći, treba pažljivo pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.

Inhibitori transportera

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

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline

Primjena samih fibrata ponekad je povezana sa štetnim učincima na mišiće, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka tih poremećaja, može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je dati najnižu dozu atorvastatina kojom se postiže terapijski cilj, te je bolesnike potrebno pratiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Ezetimib

Primjena ezetimiba kao monoterapije povezana je s nastankom poremećaja mišićnog sustava, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka tih poremećaja može se, stoga, povećati istodobnom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovakvih bolesnika.

Kolestipol

Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (za 26%) 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 od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (je li farmakodinamička ili farmakokinetička, ili oboje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu lijeka Tulip treba prekinuti za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

Kolhicin

Iako studije interakcija atorvastatina s kolhicinom nisu provedene, prijavljeni su slučajevi miopatije kod istodobne primjene atorvastatina s kolhicinom, te je potreban oprez prilikom propisivanja ove kombinacije lijekova.

Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Digoksin

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

Oralni kontraceptivi

Istodobnom primjenom lijeka Tulip i oralnih kontraceptiva povećava se koncentracija noretindrona i etinil estradiola u plazmi.

Varfarin

Klinička studija koja je uključivala bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom pokazala je da pri istodobnoj primjeni atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno i varfarina dolazi do malog smanjenja protrombinskog vremena, od otprilike 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana liječenja, koje se unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom normaliziralo. Iako su primijećeni samo vrlo rijetki

slučajevi klinički značajne antikoagulacijske interakcije, prije terapije atorvastatinom potrebno je utvrditi protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse; također, potrebno je češće mjeriti protrombinsko vrijeme u početku terapije atorvastatinom kako bi se spriječila značajna promjena u protrombinskom vremenu. Kada se dokumentira stabilno protrombinsko vrijeme, potrebno ga je pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnika na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine terapija, istu proceduru treba ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijek-lijek provedena su samo u odraslih. Razmjernost 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.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjen lijek i način doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dan 14. - 21.)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	9,4	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8h, 10 dana	20 mg, jednokratno	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 5. - 18., 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg, potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,3	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jednokratno	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	
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, jednokratno	1.37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jednokratno	1.51	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema, potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratno	1.33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, jednokratno	1.18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g, dva puta dnevno, 24 tjedana	40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	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 jednokratno	1,12	Ako se istodobna primjena rifampicina i atorvastatina ne može izbjeći, onda ih se preporučuje davati istodobno uz kliničko praćenje.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jednokratno	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	1,35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	1,03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	2,3	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika. Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg tijekom istodobne

			primjene s boceprevirom.
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana	8,3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3).
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratno	1,95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

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

Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 radi kliničkog značaja.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati koncentraciju lijeka u plazmi koji se metabolizira putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpa smanjuje AUC za 20,4 % za aktivni ortohidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpa (preko 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećava AUC atorvastatina 2,5-struko te AUC djelatne tvari (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1,3- struko.

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

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i način doziranja	Istodobno primijenjen lijek		
	Lijek/doza (mg)	Promjena AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin treba pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	* Fenazon, 600 mg jednokratno	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednokratno	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 trebaju primijeniti odgovarajuće mjere kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Tulip je kontraindiciran za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3). Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja koja uključuju primjenu atorvastatina u trudnica. Zabilježeni su rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

Iz tih razloga Tulip se ne smije koristiti kod trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti, ili žena koje sumnjaju na trudnoću. Terapiju atorvastatinom 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 ljudskom mlijeku. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Tulip ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

U bazi podataka placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja atorvastatina od 16 066 bolesnika (od kojih je 8755 primalo atorvastatin, a 7311 placebo), s prosječnim trajanjem terapije od 53 tjedna, 5,2% bolesnika liječenih atorvastatinom je prekinulo liječenje zbog nuspojava u usporedbi s 4,0% bolesnika koji su primali placebo.

Temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja i opširnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, sljedeća tablica prikazuje profil nuspojava za atorvastatin.

Prema procijenjenoj učestalosti, nuspojave se mogu razvrstati u sljedeće skupine: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (učestalost se ne može 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: poremećaj 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, flatulencija, dispepsija, mučnina, proljev

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

Poremećaji jetre i žučni

Manje često: hepatitis

Rijetko: kolestaza

Vrlo rijetko: zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus, alopecija

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, bol u leđima

Manje često: bol u vratu, mišićni umor

Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, ruptura mišića, tendonopatija, ponekad komplicirana 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 prsima, periferni edem, umor, pireksija

Pretrage

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

Manje često: urin pozitivan na prisutnost leukocita

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze prijavljen je porast serumskih transaminaza kod bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego 3 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 od 3 puta iznad gornje granice normale uočen je u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze u kliničkim ispitivanjima. Vrijednosti više od 10 puta iznad gornje granice normale zabilježene su u 0,4% bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina liječenih atorvastatinom zabilježen je profil nuspojava općenito sličan onome bolesnika koji su primali placebo pri čemu je najčešći štetni događaj

zabilježen u obje skupine neovisno o uzročno-posljedičnoj povezanosti bio infekcija. Klinički značajan

učinak na razvoj i seksualno sazrijevanje nije opažen u 3-godišnjem ispitivanju temeljem procjene cjelokupnog sazrijevanja i razvoja, procjene stadija prema Tanneru i mjerenju tjelesne visine i težine. Sigurnost i podnošljivost primjene atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika su usporedive s onima u odraslih.

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

Sljedeći štetni događaji su prijavljeni kod primjene nekih statina:

- seksualna disfunkcija
- depresija
- iznimni slučajevi intersticijske plućne bolesti, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4)
- dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih čimbenika (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 lijekom Tulip. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i suportivno.

Treba pratiti testove funkcije jetre i vrijednosti CK u serumu. Zbog opsežnog vezanja atorvastatina na proteine, ne može se očekivati da bi hemodijaliza znatnije povećala klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici), inhibitori HMG KoA reduktaze, ATK oznaka: C10AA05

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

Atorvastatin snižava razinu kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu, a kao posljedicu toga 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 je učinkovit u smanjenju LDL-kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, populacijom koja obično ne reagira na liječenje hipolipemicima.

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da atorvastatin snižava razinu ukupnog kolesterola (30 – 40 %), LDL kolesterola (41 – 61 %), apolipoproteina B (34 – 50 %) i triglicerida (14 – 33 %), istodobno uzrokujući varijabilni porast vrijednosti HDL kolesterola i apolipoproteina A₁. Ovi rezultati su u skladu s bolesnicima s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, ne-obiteljskim oblicima hiperkolesterolemije i mješovitom hiperlipidemijom uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnoj o inzulinu.

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

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

Ateroskleroza

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

Srednja vrijednost promjene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterij studije), izražen u postotku u odnosu na početni volumen, iznosio je -0,4 % ($p=0,98$) u skupini liječenoj atorvastatinom i +2,7 % ($p=0,001$) u skupini liječenoj pravastatinom ($n=249$). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina bio je statistički značajan ($p=0,02$). Učinak intenzivnog snižavanja lipida na kardiovaskularne parametre (npr. potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istraživani u ovoj studiji.

U skupini liječenoj atorvastatinom, LDL kolesterol je smanjen 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 liječenoj pravastatinom, LDL kolesterol je bio smanjen 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 značajno). U skupini liječenoj atorvastatinom, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP-a) smanjena je za prosječno 36,4 % u usporedbi s 5,2 % smanjenja u skupini liječenoj pravastatinom ($p < 0,0001$).

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

Profil sigurnosti i podnošljivosti u obje skupine bio je usporediv.

Učinak intenzivnog smanjivanja lipida na glavne kardiovaskularne ciljeve liječenja nije ispitivan u ovoj studiji. 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 kod 3086 bolesnika (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q wave infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris). Liječenje je započeto tijekom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je tijekom 16 tjedana. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg na dan produljilo je vrijeme do pojave primarnog kombiniranog ishoda, definiranog kao smrt od bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16 % ($p=0,048$). To je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26 % ($p=0,018$).

Ostali sekundarni ishodi nisu postigli statistički značaj (ukupno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca ispitivan je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ASCOT-LLA (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 – 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine pectoris ukupnim kolesterolom \leq 6,5 mmol/l (251 mg/dL). Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob \geq 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest u nekog od najbližih rođaka, ukupni kolesterol: HDL $>$ 6:1, 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.

U ovoj studiji bolesnici su dobivali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovu terapije) te ili atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5168) ili placebo (n=5137).

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

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

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).

U analizama podskupina po spolu (81 % muškarci, 19 % žene), povoljan učinak atorvastatina primijećen je kod muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podskupini. Ukupna i kardiovaskularna smrtnost bile su brojčano veće u žena (38 vs 30 i 17 vs 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarni cilj (fatalna koronarna bolest plus nefatalni infarkt miokarda) bio je značajno smanjen u skupini koja je, uz atorvastatin, kao 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, placebo kontroliranom ispitivanju *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), u 2838 bolesnika s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i s LDL kolesterolom $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i trigliceridima $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Dodatno, svi su bolesnici imali najmanje jedan od sljedećih čimbenika rizika: hipertenziju, naviku pušenja, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

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

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

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs. placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika(%) ¹	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, tihi IM, akutna KBS smrt, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,001

IM (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, tihi IM)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,007
Moždani udar (sa smrtnim ishodom ili bez njega)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,016

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

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

Nije primijećena razlika u učinku liječenja ovisno o spolu, dobi bolesnika ili o početnoj razini LDL kolesterola. Primijećen je pozitivni pomak stope smrtnosti (82 smrti u placebo skupini prema 61 smrti u skupini bolesnika liječenih atorvastatinom, $p=0,0592$).

Rekurentni moždani udar

U SPARCL studiji pod nazivom „Prevenција moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), ocjenjivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno u usporedbi s placebom u 4731 bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (CHD). Muškog spola bilo je 60% ispitanika u dobi između 21 i 92 godina (prosječna dob 63 godine), s prosječnom početnom vrijednošću LDL -a 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 primali placebo bila je 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bio je 4,9 godina.

Primjena 80 mg atorvastatina reducirala je rizik od primarnih ishoda fatalnog ili ne-fatalnog moždanog udara za 15% (omjer rizika 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.

Ukupna smrtnost od 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 analizom utvrđeno je kako je atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio incidenciju ishemijskog moždanog udara (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) i povećao incidenciju hemoragijskog moždanog udara (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) u usporedbi s placebom.

- Rizik pojave hemoragijskog 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 ishemijski 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 hemoragijskog 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 ishemijski 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.

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

Pedijatrijska populacija

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

Otvorena studija u trajanju od 8 tjedana u kojoj se ispitala farmakokinetika, farmakodinamika te sigurnost primjene i podnošljivost atorvastatina provedena je u djece i adolescenata s genetski potvrđenom heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i osnovnim LDL kolesterolom ≥ 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, u stadiju 1 po Tanneru. Kohorta B je uključivala 24 djece u dobi od 10 do 17 godina, u stadiju ≥ 2 po Tanneru.

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

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

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

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

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

Tablica 3. Učinci atorvastatina na snižavanje razine lipida u adolescenata oba spola, s 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 cjelokupne 36-mjesečne podatke za ispitanike koji su završili svih 36 mjeseci ispitivanja prema planu; "*" = N za taj parameter u 30. mjesecu je bio 207; "***" = početni N za taj parameter je bio 270; "****" = N za taj parameter je bio 243 u 36. mjesecu / ET; "#" = g/l za Apo B.

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 10 i 17 godina

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji nakon koje je uslijedila otvorena faza, 187 dječaka i postmenarhalnih djevojčica u dobi od 10 do 17 godina (srednja dob 14,1 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (OH) ili teškom hiperkolesterolemijom je randomizirano na atorvastatin (n=140) ili placebo (n=47) tijekom 26 tjedana, a nakon toga su svi dobivali atorvastatin tijekom 26 tjedana. Doza atorvastatina (jednom dnevno) iznosila je 10 mg kroz prva 4 tjedna te je povećana na 20 mg ukoliko je LDL kolesterol bio >3,36 mmol/l. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja. Srednja postignuta vrijednost LDL kolesterola iznosila je 3,38 mmol/l (raspon: 1,81-6,26 mmol/l) u skupini koja je dobivala atorvastatin naspram 5,91 mmol/l (raspon: 3,93-9,96 mmol/l) u placebo skupini tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja.

Dodatna pedijatrijska studija atorvastatina u odnosu na kolestipol u bolesnika s hiperkolesterolemijom u dobi između 10 i 18 godina pokazala je da atorvastatin (N=25) uzrokuje značajno smanjenje LDL kolesterola 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) uključila je 46 pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali atorvastatin titriran sukladno odgovoru na lijek (neki ispitanici dobivali su 80 mg atorvastatina dnevno). Studija je trajala 3 godine: LDL kolesterol smanjen je za 36 %.

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata studija s atorvastatinom koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 6 godina u svrhu liječenja heterozigotne hiperkolesterolemije i studija koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, kombinirane (mješovite) hiperkolesterolemije, primarne hiperkolesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskih bolesnika).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Atorvastatin se nakon oralne primjene brzo apsorbira; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se za 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 iznosi približno 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze iznosi oko 30%. Niska sistemska raspoloživost može se pripisati predsystemsom klirensu u sluznici probavnog sustava i/ili učinku prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Prosječni volumen raspodjele atorvastatina je oko 381 L. Za bjelančevine u plazmi veže se ≥ 98 % lijeka.

Biotransformacija

Atorvastatin se djelovanjem citokroma P450 3A4 metabolizira u orto- i para- hidroksi derivate i različite produkte beta-oksidacije. Osim drugih putova, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze *in vitro* orto- i para- hidroksi metabolitima u *in vitro* uvjetima jednaka je kao inhibicija atorvastatinom. Približno 70% inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu posljedica je djelovanja aktivnih metabolita.

Eliminacija

Atorvastatin se prvenstveno uklanja putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Čini se da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina iz plazme kod ljudi iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi više su u zdravih starijih ispitanika nego u mlađih odraslih osoba, dok su učinci na lipide usporedivi s onima u populaciji mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

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

Spol

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

Insuficijencija bubrega

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

Insuficijencija jetre

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi znatno su povećane (C_{max} približno 16 puta, AUC približno 11 puta) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvane alkoholom (Child-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam

Ulazak svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. U bolesnika sa SLOC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdmiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam

gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezuje se s 2,4-struko većim izlaganjem atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). U ovih bolesnika također je moguć genetski poremećaj ulaska atorvastatina u jetru. Nisu poznate moguće posljedice po djelotvornost.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u seriji od 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6-11-strukoj AUC_{0-24h} koja je postignuta u ljudi pri najvišim preporučenim dozama) pokazale pojavnost hepatocelularnih adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki.

Postoje dokazi iz ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao utjecaja na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za ženke, primijećena je fetalna toksičnost kod štakora i kunića. Primijećen je odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno postnatalno preživljavanje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentarnom prolasku lijeka. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

Tulip 10 mg, Tulip 20 mg, Tulip 40 mg
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
hidroksiopropilceluloza
polisorbat 80
magnezijev oksid
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

Ovojnica

Tulip 10 mg
hipromeloza
hidroksiopropilceluloza
titanijev dioksid
makrogol 6000
talk.

Tulip 20 mg, Tulip 40 mg
hipromeloza
hidroksiopropilceluloza
titanijev dioksid
makrogol 6000
talk
željezov (III) oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi ispod 25 °C, zaštićen od vlage.
Lijek se čuva u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tulip 10 mg: 30 (3x10), 60 (6x10) ili 90 (9x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC//PVC/Al blisteru
Tulip 20 mg: 30 (3x10), 60 (6x10) ili 90 (9x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC//PVC/Al blisteru
Tulip 40 mg: 30 (3x10) ili 60 (6x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC//PVC/Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

Tulip 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-252074252
Tulip 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-206290166
Tulip 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-601746318

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Tulip 10 mg
30 tableta: 12.ožujak 2003./ 07. srpanj 2008. / 08. travnja 2016.
60, 90 tableta: 12. rujan 2005. / 08. travnja 2016.

Tulip 20 mg
30 tableta: 12.ožujak 2003./ 07. srpanj 2008. / 08. travnja 2016.
60, 90 tableta: 12. rujan 2005. / 08. travnja 2016.

Tulip 40 mg
30, 60 tableta: 14. prosinac 2007. / 08. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.09.2020.