

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

LIPTIN

film tableta 10 mg

film tableta 20 mg

film tableta 40 mg

atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

LIPTIN 10 mg, 1 film tableta sadrži:

Aktivna supstanca: Atorvastatin kalcijum 10,85 mg, što je ekvivalentno 10 mg atorvastatina.

Pomoćne supstance: Laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kalcij karbonat, kopovidon, natrijum škrob glikolat, koloidni silicij dioksid, magnezij stearat, polidekstroza, talk, titan dioksid, trigliceridi, maltodekstrin, hipromeloza.

LIPTIN 20 mg, 1 film tableta sadrži:

Aktivna supstanca: Atorvastatin kalcijum 21,7 mg, što je ekvivalentno 20 mg atorvastatina

Pomoćne supstance: Laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kalcij karbonat, kopovidon, natrijum škrob glikolat, koloidni silicij dioksid, magnezij stearat, polidekstroza, talk, titan dioksid, trigliceridi, maltodekstrin, hipromeloza.

LIPTIN 40 mg, 1 film tableta sadrži:

Aktivna supstanca: Atorvastatin kalcijum 43,4 mg, što je ekvivalentno 40 mg atorvastatina

Pomoćne supstance: Laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kalcij karbonat, kopovidon, natrijum škrob glikolat, koloidni silicij dioksid, magnezij stearat, polidekstroza, talk, titan dioksid, trigliceridi, maltodekstrin, hipromeloza.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija

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

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

Prevenција kardiovaskularne 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 faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja Liptin tabletama, bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje holesterola, a dijetu mora nastaviti i tokom terapije.

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

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

Primarna hiperholesterolemija i kombinovana (mješovita) hiperlipidemija

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

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

Bolesnik bi liječenje trebao započeti s Liptin tabletama od 10 mg jednom dnevno. Doziranje se treba individualizirati i prilagođavati svaka 4 sedmice 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 kombinovati s 40 mg atorvastatina, jedanput dnevno.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje atorvastatina u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom iznosi 10 do 80 mg dnevno (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin treba primijeniti kao dodatak drugoj terapiji za snižavanje vrijednosti lipida (npr. LDL afereza) 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) holesterola prema važećim smjernicama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Liptin je kontraindikovano 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 koje su uočene u opštoj populaciji.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Hiperholesterolemija:

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

Kod djece u dobi od 10 i više godina, preporučena početna doza je 10 mg atorvastatina dnevno, s titracijom do 20 mg dnevno. Titraciju treba provoditi ovisno o odgovoru i podnošljivosti svakog

pojednog bolesnika. Podaci o sigurnosti primjene atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika liječenih dozama iznad 20 mg, što odgovara približno 0,5 mg/kg tjelesne težine, su ograničeni.

Ograničeni su podaci o primjeni atorvastatina u djece u dobi od 6 do 10 godina (vidjeti dio 5.1). Atorvastatin se ne primjenjuje u djece mlađe od 10 godina.

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

Način primjene

Liptin 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

Liptin je kontraindikovano u bolesnika:

- preosjetljivih na atorvastatin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- s aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim, trajno povišenim vrijednostima transaminaza u serumu 3 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN)
- za vrijeme trudnoće, dojenja i kod žena u generativnoj dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Utjecaj 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 Liptin ili prekid njegove primjene (vidjeti dio 4.8).

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

Prevenција moždanog udara intenzivnim smanjenjem nivoa holesterola (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 moždani 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).

Djelovanje na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima uticati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju što 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 zatajivanja bubrega.

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 uzrokovana statinom ili fibratom u anamnezi
- ranija oboljenja jetre i/ili prekomjerna konzumacija alkohola
- u starijih osoba (dob > 70 godina) treba razmotriti potrebu provođenja mjera opreza, s obzirom na prisutnost drugih predisponirajućih faktora za rabdomiolizu
- situacije u kojima može doći do porasta nivoa atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) i posebne populacije, 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) se ne smije mjeriti nakon većih 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, radi potvrde nalaza.

Za vrijeme liječenja

- bolesnike treba upozoriti da odmah prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, posebno ako su praćeni malaksalošću ili povišenom temperaturom.
- ukoliko se takvi simptomi jave u bolesnika u toku liječenja atorvastatinom, potrebno je izmjeriti nivo CK. Ako su razine CK značajno povišene (>5 puta ULN), liječenje treba prekinuti.
- ukoliko su mišićni simptomi teški ili ometaju normalno funkcionisanje bolesnika, čak i ako su nivoi CK povišeni ≤5 puta ULN, treba razmisliti o prekidu liječenja.
- ukoliko se simptomi povuku i razine CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje atorvastatina ili uvođenje nekog drugog statina u najnižoj dozi, uz pažljivo praćenje bolesnika
- liječenje atorvastatinom mora se prekinuti kod klinički značajnog povišenja nivoa CK (>10 puta ULN) ili ako se posumnja ili dijagnosticira rabdomioliza.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Rizik za nastanak rabdomiolize je povećan kod istovremene 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, itraconazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). Rizik od miopatije, također, može biti povećan kod istovremene primjene gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, eritromicina, niacina te ezetimiba. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučaju gdje je istovremena primjena ovih lijekova i atorvastatina neophodno potrebna, 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 jakih inhibitora CYP3A4, treba razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina, te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena atorvastatina i fusidatne kiseline, zbog toga treba razmotriti privremeni prekid liječenja atorvastatinom za vrijeme terapije fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Nije utvrđena razvojna neškodljivost u pedijatrijskoj populaciji (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 opšteg 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 upućuju na to da statini kao klasa povećavaju nivo glukoze u krvi i u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu uzrokovati nivo hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Međutim, ovaj je rizik nadmašen smanjenjem vaskularnog rizika uz statine i

zbog toga ne bi smio 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.

Ostala upozorenja

Liptin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) te je supstrat transportnih proteina, npr. jetrenog transportera OATP1B1. Istovremena 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 istovremene 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 istovremenu primjenu jakih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol i inhibitore HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) kad god je to moguće. U slučajevima kad istovremenu 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. Studije interakcija koje bi procjenjivale 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 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.

CYP3A4 induktori

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

Inhibitori transportnih proteina

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 se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se razmotriti smanjenje doze i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline

Primjena samih fibrata ponekad je povezana s nastankom poremećaja mišićnog sistema, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka tih poremećaja, može se povećati istovremenom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako se istovremena 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 istovremenom primjenom ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovakvih bolesnika.

Kolestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su manje (za približno 25%) kod istovremene primjene kolestipola i atorvastatina. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola, nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.

Fusidatna kiselina

Nisu provedene studije interakcije atorvastatina i fusidatne kiseline. Kao i kod ostalih statina, nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljeni su slučajevi poremećaja mišićnog sistema, uključujući i rabdomiolizu, pri istovremenoj primjeni atorvastatina i fusidatne kiseline. Mehanizam ove interakcije nije poznat. Bolesnike je potrebno pozorno pratiti te može biti potrebno privremeno prekinuti terapiju atorvastatinom.

Kolhicin

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

Učinak atorvastatina na istovremenu primjenu drugih lijekova

Digoksin

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

Oralni kontraceptivi

Istovremenom primjenom Liptina 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 istovremenoj primjeni atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno i varfarina dolazi do malog smanjenja protrombinskog vremena, od otprilike 1,7 sekundi tokom prvih 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 protrombinskog vremena. 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 protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija lijek-lijek provedene 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.

Tabela 1: Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno 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-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg svakih 8h, 10 dana	20 mg, jednokratno	↑ 7,9-struko	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 8,7-struko	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno	14 dana 20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 5,9-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg, preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg, dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom 8 dana	↑ 4,4-struko	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, s povećanjem na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), dani 5. - 18., 30 minuta nakon doziranja	40 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,9-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg, preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.

atorvastatina			praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,3-struko	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	40 mg jednokratno	↑ 3,3 - struko	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,5 - struko	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,3 - struko	
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 1,7-struko^	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 ml jednom dnevno*	40 mg, jednokratno	↑ 37 %	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jednokratno	↑ 51 %	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratno	↑ 33 %^	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna 10 mg jednom dnevno tokom 4 tjedna ↓ manje od 1 %^ Nema posebnih	80 mg, jednokratno	↑ 18 %	Nema posebnih preporuka.

preporuka. Antacidna suspencija magnezij i aluminij hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 2 tjedna			
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tokom 4 tjedna	↓ manje od 1 % [^]	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspencija magnezij i aluminij hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 30 ml četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tokom 4 tjedna	↓ 35 % [^]	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tokom 3 dana	↓ 41 %	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana(istodobna primjena)			Ako se istodobna primjena rifampicina i atorvastatina ne može izbjeći, onda ih se preporučuje davati istodobno uz kličičko praćenje.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jednokratno	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	↑ 35 %	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jednokratno	↑ 3 %	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.

& Podaci koji su izraženi kao x-struka promjena predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene i primjene samog atorvastatina (tj. 1-struko = nema promjene). Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju razliku u postotku (%) u odnosu na sam atorvastatin (tj. 0 % = nema promjene).
Vidjeti poglavlja 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).

[^] Ukupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.

Povećanje je prikazano kao „↑“, a smanjenje kao „↓“

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i način doziranja	Istovremeno primijenjen lijek		
	Lijek/doza (mg)	Promjena AUC&	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	↑ 15 %	Bolesnike koji uzimaju digoksin treba pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tokom 15 dana	* Fenazon, 600 mg jednokratno	↑ 3 %	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednokratno	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	Nema promjene	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	↓ 27 %	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	Nema promjene	Nema posebnih preporuka.

& Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju % razliku u odnosu na sam atorvastatin (tj. 0 % = nema promjene).

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

Povećanje je prikazano kao „↑“, a smanjenje kao „↓“.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Žene u generativnoj dobi

Žene u generativnoj dobi trebaju primijeniti odgovarajuće mjere kontracepcije tokom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Liptin je kontraindikovano za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3). Sigurnost primjene kod trudnica nije utvrđena. Nema kontrolisanih kliničkih studija koje 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 nivo mevalonata u fetusa, koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hronični proces te uobičajeni prekid terapije s lijekovima koji smanjuju količinu lipida tokom trudnoće ima vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperholesterolemijom.

Iz tih razloga Liptin se ne smije koristiti kod trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti, ili žena koje sumnjaju na trudnoću. Terapiju atorvastatinom treba prekinuti tokom 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 Liptin ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je kontraindikovano tokom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

LIPTIN film tablete nemaju uticaja na psihofizičke sposobnosti pacijenta.

4.8. Neželjena djelovanja

U placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju atorvastatina koje je uključivalo 16 066 bolesnika (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo) koji su primali lijek tokom razdoblja od 53 sedmice u prosjeku, 5,2 % bolesnika je prekinulo liječenje atorvastatinom zbog neželjenih djelovanja u poređenju s 4,0 % bolesnika iz placebo skupine.

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

Prema procijenjenoj učestalosti, neželjena djelovanja se mogu razvrstati u sljedeće skupine: česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetka ($< 1/10000$).

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 žuči

Manje često: hepatitis

Rijetko: kolestaza

Vrlo rijetko: zatajivanje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus, alopecija

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

Manje često: bol u vratu, mišićni umor

Rijetko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendonopatija, ponekad zakomplicirana rupturom

Nije poznato: imunološki posredovna nekrotizirajuća miopatija (vidi dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sistema 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 jetrene funkcije, 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

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

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Poremećaji probavnog sistema

Često: bol u abdomenu

Pretrage

Često: povećanje alanin aminotransferaze i kreatin fosfokinaze u krvi.

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

Sljedeći štetni događaji su prijavljeni kod primjene nekih statina:

1. seksualna disfunkcija
2. depresija
3. iznimni slučajevi intersticijske plućne bolesti, posebno uz produženu terapiju (vidjeti dio 4.4)
4. dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih faktora (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog liječenja kod predoziranja LIPTINOM. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i suportivno.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

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

ATC 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 nivo holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu, a kao posljedicu toga i sintezu holesterola 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-holesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, populacijom koja obično ne reagira na liječenje hipolipemicima.

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da atorvastatin snižava nivo ukupnog holesterola (30 - 40 %), LDL holesterola (41 - 61 %), apolipoproteina B (34 - 50 %) i triglicerida (14 - 33 %), istovremeno uzrokujući varijabilni porast vrijednosti HDL holesterola i apolipoproteina A1. Ovi rezultati su u skladu s bolesnicima s heterozigotnom obiteljskom

hiperholesterolemijom, ne-obiteljskim oblicima hiperholesterolemije i mješovitom hiperlipidemijom uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnoj o inzulinu. Dokazano je da smanjenje razine ukupnog holesterola, LDL holesterola i apolipoproteina B smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

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

Ateroskleroza

U *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering* studiji (REVERSAL) 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 (IVUS), tokom angiografije, u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću. U ovom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, IVUS je proveden na početku, te 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 grupi i +2,7 % (p=0,001) u pravastatinskoj grupi (n=249). U poređenju 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 atorvastatinskoj grupi, LDL holesterol je smanjen na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l ± 0,8 (78.9 mg/dl ± 30) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), a u pravastatinskoj grupi, LDL holesterol je bio smanjen na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001).

Atorvastatin također značajno smanjuje srednju vrijednost ukupnog holesterola 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 holesterola za 2,9 % (pravastatin: + 5,6 %, p=nije značajno). U atorvastatinskoj grupi, srednja vrijednost CRP-a smanjena je za prosječno 36,4 % u poređenju s 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 uporediv.

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, ocjenjivan 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). Liječenje je započeto tokom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je tijekom 16 sedmica. Liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg na dan produžilo je vrijeme do pojave kombinovane primarne krajnje tačke (cilja), koja je bila definisana 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).

Ostale sekundarne krajnje tačke (ciljevi) nisu postigle 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 kardiovaskularne bolesti

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest srca procijenjena je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s

hipertenzijom u dobi od 40 - 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine pectoris s ukupnim holesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dL). Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definisana kardiovaskularna faktora rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest u nekog od najbližih rođaka, ukupni holesterol HDL > 6 , perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijeve komore, 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
Fatalna CHD plus 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.

CHD (engl. *coronary heart disease*) - 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 analiza 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 podgrupi. Opšta 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 grupi 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 grupi 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 kontrolisanom ispitivanju *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), u bolesnika s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i s LDL holesterolom $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i trigliceridima $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Dodatno, svi su bolesnici imali najmanje jedan od sljedećih faktora 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) tokom 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 CHD smrt,	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,001

nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, moždani udar)				
IM (AIM sa smrtnim ishodom ili bez njega, tihi IM)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0007
Moždani udar (sa smrtnim ishodom ili bez njega)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,016

¹ Na osnovi razlike u bitnim događajima tokom prosječnog praćenja od 3,9 godina; AIM - akutni infarkt miokarda; CABG (engl. *coronary artery bypass graft*) - koronarna arterijska prenosnica; CHD - 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 holesterola. Primijećen je pozitivan pomak stope smrtnosti (82 smrti u placebo grupi prema 61 smrti u grupi bolesnika liječenih atorvastatinom, p=0,0592).

Ponovljeni moždani udar

U studiji *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), procjenjivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno u poređenju s placebom u 4731 bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (CHD). Muškog spola bilo je 60% ispitanika 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).

Tokom liječenja atorvastatinom prosječna vrijednost LDL holesterola 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 bilo je 4,9 godina. mmol/l), a u bolesnika koji su primali placebo bila je 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Prosječno vrijeme praćenja bilo je 4,9 godina.

Primarni cilj ispitivanja (moždani udar sa smrtnim ishodom ili bez njega) smanjen je za 15% u grupi koja je primala atorvastatin u dozi od 80 mg (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 poređenju s placebom.

Smrtnost od svih uzroka je bila 9,1% (216/2365) u grupi 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 poređenju s placebom.

▣ Rizik za pojavu hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su već prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7/45 za atorvastatin u poređenju 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 poređenju s 2/48 za placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27 - 9,82).

▣ Rizik za pojavu hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin u poređenju 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 podgrupi bolesnika s prethodnim hemoragijskim inzultom, 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 podgrupi 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 familijarna hiperholesterolemija u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 6 i 17 godina

Otvorena studija u trajanju od 8 sedmica u kojoj se ispitivala farmakokinetika, farmakodinamika te sigurnost primjene i podnošenje atorvastatina provedena je u djece i adolescenata s genetski potvrđenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i osnovnim LDL holesterolom ≥ 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 se žvaču i 10 mg dnevno u formulaciji tablete za Kohortu B. Bilo je dozvoljeno udvostručenje doze atorvastatina ukoliko ispitanik nije postigao ciljnu nivo LDL holesterola od $< 3,35$ mmol/l do 4. sedmice liječenja, te ako se atorvastatin dobro podnosio.

Srednje vrijednosti LDL holesterola, ukupnog holesterola, VLDL holesterola i apolipoproteina B smanjene su do 2. sedmice kod svih ispitanika. U bolesnika u kojih je doza udvostručena, uočena su dodatna smanjenja pri prvoj procjeni nakon 2 sedmice 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 holesterola od početne razine iznosio je približno 40%, a postotak promjene ukupnog holesterola u odnosu na početnu razinu 30% kroz cijeli raspon izlaganja.

Heterozigotna obiteljska hiperholesterolemija 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 hiperholesterolemijom (OH) ili teškom hiperholesterolemijom 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 holesterol bio $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida i apolipoproteina B u plazmi tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja. Srednja postignuta vrijednost LDL holesterola iznosila je 3,38 mmol/l (raspon: 1,81-6,26 mmol/l) u grupi koja je dobivala atorvastatin naspram 5,91 mmol/l (raspon: 3,93-9,96 mmol/l) u placebo grupi tijekom 26 tjedana faze dvostruko slijepog ispitivanja.

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

Studija vezana za milosrdno davanje atorvastatina bolesnicima s teškom hiperholesterolemijom (uključujući i homozigotnu hiperholesterolemiju) 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 holesterol je smanjen 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 hiperholesterolemije i studija koje uključuju djecu u dobi od 0 do manje od 18 godina u svrhu liječenja homozigotne obiteljske hiperholesterolemije, kombinirane (mješovite) hiperholesterolemije, primarne hiperholesterolemije te u svrhu sprječavanja kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskih bolesnika).

5.2. Farmakokinetičke osobine

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 poređenju s oralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina približno je 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze iznosi oko 30%. Mala sistemska raspoloživost može se pripisati predsistemskom klirensu u sluznici probavnog sustava i/ili učinku prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Srednji je volumen raspodjele atorvastatina oko 381 l. Za bjelančevine u plazmi veže se $\geq 98\%$ lijeka.

Metabolizam

Atorvastatin se djelovanjem citohroma P450 3A4 metabolizira u orto- i parahidroksi derivate i različite beta-oksidacijske metabolite. Osim drugih puteva, ovi se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze *in vitro* orto- i parahidroksiliranim 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 nema izrazite enterohepatičke recirkulacije lijeka. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina iz plazme čovjeka iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijski bolesnici

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 heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom i početnim razinama LDL holesterola ≥ 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 ko-varijanta u PK 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 holesterola i ukupnog holesterola tijekom cjelokupnog izlaganja atorvastatinu i ohidroksiatorvastatinu.

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 hipolipemički 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 hroničnom bolesti jetre izazvane alkoholom (Child-Pugh B).

SLC1B1 polimorfizam

Ulazak svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje OATP1B1 transporter. U bolesnika sa SLC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdmiolize (vidjeti poglavlje 4.4).

Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLC1B1 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 genetički poremećaj ulaska atorvastatina u jetru. Nisu poznate moguće posljedice po djelotvornost.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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 kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- kalcij karbonat,
- kopovidon,
- natrijum škrob glikolat,
- koloidni silicij dioksid,
- magnezij stearat,
- polidekstroza,
- talk,
- titan dioksid,
- trigliceridi,
- maltodekstrin,
- hipromeloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

LIPTIN film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje posebne mjere pri čuvanju lijeka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (okruglog oblika, bijele boje, sa diobenom crtom za dijeljenje na jednoj strani) od 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatin kalcijuma, u blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (okruglog oblika, bijele boje, sa diobenom crtom za dijeljenje na jednoj strani) od 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatin kalcijuma, u blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (okruglog oblika, bijele boje) od 40 mg atorvastatina u obliku atorvastatin kalcijuma, u blister pakovanju.

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

7. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

LIPTIN, film tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-5193/15 od 11.01.2016.

LIPTIN, film tableta, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-325/15 od 11.03.2015.

LIPTIN, film tableta, 30 x 40 mg: 04-07.3-2-326/15 od 11.03.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Januar, 2016.