

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Torvacard Novum 10 mg
Torvacard Novum 20 mg
Torvacard Novum 40 mg
Torvacard Novum 80 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 11,990 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 23,980 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 47,960 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 95,920 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Torvacard Novum 10 mg: biele až takmer biele, filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety. Priemer tablety je cca 6 mm.

Torvacard Novum 20 mg: žltkasté, filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety. Priemer tablety je cca 8 mm.

Torvacard Novum 40 mg: oranžovožlté až žltooranžové, filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety. Priemer tablety je cca 10 mm.

Torvacard Novum 80 mg: žltooranžové, filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety. Priemer tablety je cca 12 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Torvacard Novum je indikovaný ako prídavná liečba k diéte na zníženie zvýšenej hladiny celkového cholesterolu (celkový C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov alebo starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

Torvacard Novum je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej liečbe (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začatím liečby Torvacardom Novum sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim na zníženie cholesterolu, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby Torvacardom Novum.

Dávka má byť individuálna v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odpovede pacienta na liečbu.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka Torvacardu Novum 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna terapeutická odpoveď sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej terapii trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu Torvacardom Novum 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať iónomenič viažuci žľčové kyseliny v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Dostupný je iba obmedzený počet dát (pozri časť 5.1).

Dávka atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne (pozri časť 5.1). Atorvastatín sa má u týchto pacientov používať ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej liečbe (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

V štúdiách primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Torvacard Novum sa má pacientom s poruchou funkcie pečene podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Torvacard Novum je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Staršie osoby

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

Pediatrická populácia

Hypercholesterolémia

Liečbu pediatrickej populácie majú vykonávať iba lekári so skúsenosťami s liečbou detskej hyperlipidémie a pacienti sa majú pravidelne kontrolovať, aby sa posúdil priebeh liečby.

Pre pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 rokov a viac sa odporúča začať dávkou 10 mg atorvastatínu denne (pozri časť 5.1). Dávku možno zvýšiť až na 80 mg denne podľa odpovede na liečbu a tolerancie. Dávky by mali byť individualizované podľa odporúčaného cieľa liečby. Úpravy by mali prebiehať v intervaloch 4 týždňov alebo dlhších. Titrácia dávky na 80 mg denne je podporená údajmi zo štúdie u dospelých a obmedzenými klinickými údajmi zo štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

U detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 – 10 rokov sú odvodené z otvorených štúdií len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Atorvastatín nie je indikovaný na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov. Súčasné dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné pripraviť žiadne odporúčanie ohľadom dávkovania.

Iné liekové formy/sily môžu byť pre túto skupinu pacientov vhodnejšie.

Spôsob podávania

Torvacard Novum sa podáva perorálne. Každá denná dávka atorvastatínu sa podáva celá naraz a môže sa podať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Súbežné podávanie s inými liekmi

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie súbežne s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Torvacard Novum je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok tohto lieku uvedených v časti 6.1,
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt,
- počas gravidity, v období dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6),
- liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek prejavy alebo symptómy poškodenia pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormalizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice

normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu Torvacardom Novum ukončiť (pozri časť 4.8).

Torvacard Novum sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Prevenencia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

V „post-hoc“ analýze podtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez ischemickej choroby srdca (ICHs), ktorí nedávno prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), bol v porovnaní s placebom vyšší výskyt hemoragických cievnych mozgových príhod (NCMP) u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo zvlášť u pacientov s hemoragickou NCMP v anamnéze alebo lakunárnym mozgovým infarktom pri vstupe do štúdie. U pacientov s prekonanou hemoragickou NCMP alebo lakunárnym mozgovým infarktom je pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu neistý, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej NCMP (pozri časť 5.1).

Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt kreatínkinázy [CK] (> 10-krát ULN), myoglobínémiou a myoglobínúriou, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi, pozitívnej anti-HMG-CoA-reduktázovej protilátke a zlepšeniu pomocou imunosupresív.

Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Torvacard Novum sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínkinázy (CK) sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- renálne poškodenie
- hypotyreóza
- pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej poruchy
- pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo požívania väčšieho množstva alkoholu
- u starších ľudí (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy
- situácie, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických podskupín (pozri časť 5.2).

V takýchto prípadoch sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba atorvastatínom nesmie začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CK na začiatku

signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná celkovým pocitom nepohodlia alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú denný diskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CK zvýšené na ≤ 5 x ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CK (> 10-krát ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Súbežná liečba s inými liekmi

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súbežnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom užívaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, majú sa namiesto týchto liekov zvážiť alternatívne (vzájomne sa neovplyvňujúce) formy liečby.

V prípadoch, kde je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti dostávajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu. Navyše, v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zvážiť nižšia začiatková dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je systémové použitie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa liečba statínmi musí počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť. U pacientov užívajúcich kombináciu kyseliny fusidovej a statínov boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých smrteľných prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený o tom, že má v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečbu statínmi možno obnoviť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, keď je potrebná predĺžená systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe závažných infekcií, musí byť potreba súbežného podávania Torvacardu Novum a kyseliny fusidovej zvážená len pre jednotlivý prípad a pod podrobným lekárskeym dohľadom.

Pediatrická populácia

V 3-ročnej štúdií založenej na hodnotení celkového dospelieho a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na rast a pohlavné dospelie (pozri časť 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní statínov, zvlášť pri dlhodobej terapii, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Vyskytujúce sa prejavy zahŕňajú dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, úbytok telesnej hmotnosti a

horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa musí prerušiť.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina liekov zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná diabetologická starostlivosť.

Toto riziko je však vyvážené znížením vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby statínmi.

Rizikovní pacienti (glykémia nalačno 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) majú byť klinicky aj biochemicky monitorovaní v súlade s národnými štandardnými terapeutickými postupmi.

Pomocné látky

Torvacard Novum obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic aniontransporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme a k zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom podaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibítory CYP3A4

Ukázalo sa, že silné CYP3A4 inhibítory vedú k výraznému zvýšeniu koncentrácií atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a špecifické informácie nižšie). Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV-proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liečiv s atorvastatínom, sa má zvážiť nižšia počiatková a maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri Tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Pri podávaní erytromycínu v kombinácii so statínmi sa pozorovalo zvýšené riziko myopatie. Interakčné štúdie, ktoré vyhodnocujú účinok amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín, neboli vykonané. Je známe, že amiodarón aj verapamil inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom môže viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínu. Preto sa v prípade súbežného podávania so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zvážiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby alebo po následnej úprave dávky inhibítora.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. S ohľadom na duálny mechanizmus interakcie rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A4 a inhibícia vychytávania prenášača OATP1B1 prostredníctvom hepatocytov) sa

odporúča súbežné podanie atorvastatínu s rifampicínom, pretože podanie atorvastatínu s oneskorením po podaní rifampicínu bolo spojené s významným znížením plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch je však neznámy a ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti.

Inhibítory transportérov

Inhibítory transportných proteínov môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú inhibítory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t.j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na expozíciu atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časť 4.4).

Gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrovej

Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri konkomitantnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, musí sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4).

Ezetimib

Použitie samotného ezetimibu je spojené s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko vzniku týchto účinkov môže byť vyššie pri súbežnom podávaní ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa primerané klinické sledovanie týchto pacientov.

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom užívaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolestipolom než pri podávaní každého lieku samostatne.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej a statínov. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická alebo farmakokinetická alebo oboje) nie je zatiaľ známy. U pacientov dostávajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane úmrtí).

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou potrebná, liečba atorvastatínom sa musí počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť (pozri časť 4.4).

Kolchicín

Hoci interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom zatiaľ neboli uskutočnené, pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie, preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní atorvastatínu spolu s kolchicínom.

Vplyv atorvastatínu na súbežne podávané lieky

Digoxín

Pri súbežnom opakovanom podávaní digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu. Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

Warfarín

V klinickej štúdiu u pacientov, ktorí boli dlhodobo liečení warfarínom, súbežné podávanie atorvastatínu 80 mg s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní liečby k miernemu skráteniu protrombínového času asi o 1,7 sekundy, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť normalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa protrombínový čas musí stanoviť pred začatím liečby atorvastatínom a dostatočne často stanovovať počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej významnej zmene protrombínového času. Hneď ako je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. Ak sa dávka atorvastatínu zmení alebo sa liečba preruší, musí sa opakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá.

Pediatrická populácia

Liekové interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u detí a dospievajúcich nie je známy. Vyššie spomínané interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 sa majú vziať u detí a dospievajúcich do úvahy.

Liekové interakcie

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC ^{&}	Klinické odporúčanie [#]
glekaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	10 mg OD, počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).
tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň	9,4	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, neprekročte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 20 mg, sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. – 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. – 18. deň,	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky

30 min po dávke atorvastatínu			atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 40 mg, sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčania
grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Súbežný príjem veľkých množstiev grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa neodporúča.
diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	1,51	Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávky diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
amlodipín 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčania.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčania.
kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčania.
antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčania.
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčania.
rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne)	40 mg, SD	1,12	Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie
rifampicín 600 mg OD,	40 mg, SD	0,20	

5 dní (samostatné dávky)			atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním.
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg, SD	1,35	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg, SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg, SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru.

- & Predstavuje podiel liečob (súbežne podávaný liek plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).
- # Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.
- * Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných pomocou CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitovej šťavy malo za následok tiež pokles AUC aktívneho orthohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.
- ** Pomer založený na jednej vzorke odobranej 8 až 16 h po podaní dávky.
- OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (*bis in die*) = dvakrát denne; TID (*ter in die*) = trikrát denne; QID (*quater in die*) = štyrikrát denne

Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Atorvastatín a dávkovacia schéma	Súbežne podávaný liek		
	Liek/Dávka (mg)	Pomer AUC ^{&}	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.
40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - noretindrón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žiadne osobitné odporúčania.
80 mg OD počas 15 dní	* fenazón, 600 mg, SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14	0,99	Žiadne osobitné odporúčania.

	dní		
--	-----	--	--

& Predstavuje podiel liečob (súbežne podávaný liek plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

* Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (bis in die) = dvakrát denne;

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať vhodné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.3).

Gravidita

Torvacard Novum je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia o kongenitálnych anomáliách po vnútro maternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a bežné prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy v gravidite má malý vplyv na dlhotrvajúce riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov nesmú Torvacard Novum užívať gravidné ženy, ženy, ktoré sa snažia otehotnieť, alebo sa domnievajú, že sú gravidné. Liečba Torvacardom Novum sa má prerušiť počas trvania gravidity alebo pokiaľ sa nepotvrdí, že žena nie je gravidná (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. U potkanov je koncentrácia atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov v plazme a mlieku podobná (pozri časť 5.3). Kvôli možným závažným nežiaducim účinkom ženy užívajúce Torvacard Novum nemajú dojčiť svoje dieťa (pozri časť 4.3). Atorvastatín je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Torvacard Novum má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V databáze placebom kontrolovaných klinických skúšaní s atorvastatínom zo 16 066 pacientov (8 755 užívajúcich atorvastatín oproti 7 311 užívajúcich placebo) liečených počas priemerného obdobia 53 týždňov prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich reakcií 5,2 % pacientov na atorvastatíne v porovnaní so 4,0 % pacientov na placebe.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich účinkov atorvastatínu podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými postmarketingovými skúsenosťami.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich reakcií boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy:

Časté: nazofaryngitída.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hyperglykémia.

Menej časté: hypoglykémia, prírastok na hmotnosti, anorexia.

Psychické poruchy

Menej časté: nočná mora, nespavosť.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.

Menej časté: závrat, parestézia, hypestézia, dysgeúzia, amnézia.

Zriedkavé: periférna neuropatia.

Neznáme: myasténia gravis.

Poruchy oka

Menej časté: zahmlené videnie.

Zriedkavé: porucha videnia.

Neznáme: očná myasténia.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus.

Veľmi zriedkavé: strata sluchu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

Menej časté: vracanie, bolesť v hornej a dolnej časti brucha, grganie, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: hepatitída.

Zriedkavé: cholestáza.

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: žihľavka, kožná vyrážka, pruritus, alopecia.

Zriedkavé: angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému,

Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia, bolesť končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, bolesť chrbta.

Menej časté: bolesť krku, svalová únava.

Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, natrhnutie svalu, tendopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou.

Veľmi zriedkavé: syndróm podobný lupusu.

Neznáme: nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: gynekomastia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: celkový pocit nepohodlia, asténia, bolesť na hrudi, periférny edém, únava, pyrexia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne hodnoty pečeňových testov, zvýšená hodnota kreatínkinázy v krvi.

Menej časté: pozitívny nález bielych krviniek v moči.

Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy sa u pacientov liečených atorvastatínom pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (> 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínkinázy (CK) na viac než 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice referenčných hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených atorvastatínom (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 10 až 17 rokov liečení atorvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný ako pacienti liečení placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v oboch skupinách bez ohľadu na hodnotenie príčinnosti boli infekcie. V 3-ročnej štúdií založenej na hodnotení celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na rast a pohlavné dospievanie. Profil bezpečnosti a tolerancie u pediatrických pacientov bol podobný ako známy bezpečnostný profil atorvastatínu u dospelých pacientov.

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov malo < 6 rokov, 121 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 9 rokov a 392 pacientov bolo vo veku 10 až 17 rokov.

Na základe dostupných údajov sú frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u detí podobné ako u dospelých.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia
- depresia
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)
- diabetes mellitus: frekvencia výskytu závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Špeciálna liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby poskytnúť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečenevé testy a treba monitorovať hodnoty CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, neočakáva sa, že hemodialýza má význam pre zvýšenie klirensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy,
ATC kód: C10AA05

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny o nízkej hustote (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s prospešnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdií sledujúcej odpoveď liečby v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým na inzulíne.

Bolo dokázané, že zníženie celkového-C, LDL-C a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňov trvajúcej otvorenej štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov s dobrovoľnou pokračujúcou fázou variabilnej dĺžky bolo zaradených 335 pacientov, pričom 89 z nich bolo identifikovaných ako pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U týchto 89 pacientov došlo k priemernému percentuálnemu zníženiu LDL-C asi o 20 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Ateroskleróza

V štúdií REVERSAL („Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej,

kontrolovanej klinickej štúdií bol IVUS vykonaný na začiatku a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterosklerózy vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania -0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a +2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdií nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na kardiovaskulárne konečné ukazovatele štúdie (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znížil na priemernú hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu (TC) o 34,1 % (pravastatín: -18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov „TG“ o 20 % (pravastatín: -6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: +5,6 %, p = nesignifikantné „NS“). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Účinok intenzívneho zníženia lipidov na hlavné kardiovaskulárne ciele sa v tejto štúdií nezistoval. Preto klinický význam výsledkov týchto zobrazovacích štúdií vzhľadom na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod nie je známy.

Akútny koronárny syndróm

V štúdií MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3 086 pacientov (atorvastatín n = 1 538; placebo n = 1 548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou anginou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angina pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre anginu pectoris s prejavmi ischemie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdií MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnym alebo nefatálnym koncom bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“ = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby anginy pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC: HDL-C > 6, periférne cieвне ochorenie, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenznú liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa významne neznižili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientok (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa významná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenznej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa významne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom („Hazard ratio“ HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznižil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, placebo kontrolovanej štúdiu CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku 40 – 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) a TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebo (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, cievná mozgová príhoda)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070

Cievne mozgové príhody (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163
--	------	--------------	-------	--------

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG (coronary artery bypass graft) = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

Rekurentná cievna mozgová príhoda

V štúdií SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Prevencia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu) sa hodnotil účinok 80 mg atorvastatínu denne alebo placebo na cievnu mozgovú príhodu u 4 731 pacientov, ktorí mali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov a nemali pozitívnu anamnézu ischemickej choroby srdca (ICHS). 60 % pacientov boli muži vo veku 21 – 92 rokov (priemerný vek 63 rokov) a ich priemerná hodnota LDL cholesterolu na začiatku sledovania bola 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Priemerná hodnota LDL-C počas liečby atorvastatínom bola 1,9 mmol/l (73 mg/dl) a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) počas liečby placebom. Stredná hodnota sledovania bola 4,9 rokov.

Atorvastatín 80 mg znižoval riziko primárne sledovaného parametra fatálnej alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 15 % (HR 0,85; 95 % IS, 0,72 – 1,00; $p = 0,05$ alebo 0,84; 95 % IS, 0,71 – 0,99; $p = 0,03$ po úprave faktorov na začiatku sledovania) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

V „post-hoc“ analýze znižoval atorvastatín 80 mg výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody (218/2 365, 9,2 % oproti 274/2 366, 11,6 %, $p = 0,01$) a zvyšoval výskyt hemoragickej cievnej mozgovej príhody (55/2 365, 2,3 % oproti 33/2 366, 1,4 %, $p = 0,02$) v porovnaní s placebom.

- Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody (7/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 4,06; 95 % IS, 0,84 – 19,57) a riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody bolo v oboch skupinách podobné (3/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 1,64; 95 % IS, 0,27 – 9,82).
- Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu (20/708 u atorvastatínu oproti 4/701 u placeba; HR 4,99; 95 % IS, 1,71 – 14,61), ale u týchto pacientov bolo tiež znížené riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (79/708 u atorvastatínu oproti 102/701 u placeba; HR 0,76; 95 % IS, 0,57 – 1,02). Je možné, že výsledné riziko cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu, ktorí dostávajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 10,9 % (77/708) oproti 9,1 % (64/701) pri placebe.

Pediatrická populácia

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 6 – 17 rokov

U detí a dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C ≥ 4 mmol/l sa uskutočnila 8 týždňov trvajúca otvorená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu. Zaradených bolo celkovo 39 detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku 6 až 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku 10 až 17 rokov a v Tannerovom štádiu ≥ 2 .

V skupine A bola začiatková dávka atorvastatínu 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet a v skupine B 10 mg atorvastatínu denne vo forme tabliet. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak pacient nedosiahol vo 4. týždni cieľovú hodnotu LDL-C $< 3,35$ mmol/l a ak sa atorvastatín dobre toleroval.

Priemerné hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C a Apo B sa znížili v 2. týždni u všetkých pacientov. U pacientov, u ktorých sa dávka zdvojnásobila, sa pozoroval ďalší pokles už do 2 týždňov, hneď pri prvom vyhodnotení po navýšení dávky. Priemerný percentuálny pokles v hladinách lipidov bol podobný v oboch skupinách bez ohľadu na to, či pacient zotrval na začiatkovej dávke, alebo jeho začiatková dávka sa zdvojnásobila. V 8. týždni bol priemerný percentuálny pokles oproti východiskovej hodnote u LDL-C približne 40 % a u TC približne 30 % v celom rozsahu expozícií.

V druhej otvorenej štúdii s jedným ramenom bolo zahrnutých 271 chlapcov a dievčat s HeFH vo veku 6 až 15 rokov a boli liečení atorvastatínom po dobu až troch rokov. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenie HeFH a počiatkovú hladinu LDL-C ≥ 4 mmol/l (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí v Tannerovom štádiu vývoja 1 (vo všeobecnosti vo veku 6 až 10 rokov). Dávkovanie atorvastatínu (jedenkrát denne) začalo u detí vo veku pod 10 rokov pri 5 mg (žuvacia tableta). U detí vo veku 10 rokov a starších sa začalo s dávkou atorvastatínu 10 mg (jedenkrát denne). Všetkým deťom sa mohla titrovať dávka až do cieľovej hodnoty $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Priemerná vážená dávka u detí vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a u detí vo veku 10 rokov a starších 23,9 mg.

Priemerná (+/- SD) počiatková hodnota LDL-C bola 6,12 (1,26) mmol/l, čo je približne 233 (48) mg/dl. Konečné výsledky nájdete v tabuľke 3.

Údaje boli u detských a dospievajúcich účastníkov s HeFH užívajúcich atorvastatín počas 3-ročnej štúdie konzistentné a bez účinku lieku na niektorý z parametrov rastu a vývoja (t.j. výška, telesná hmotnosť, BMI, Tannerovo štádium, hodnotenie skúšajúceho lekára týkajúce sa celkového dospievania a vývoja). Počas návštevy neboli pozorované žiadne skúšajúcim lekárom hodnotené účinky lieku na výšku, telesnú hmotnosť, BMI podľa veku alebo pohlavia.

Tabuľka 3: Účinnok atorvastatínu znižujúci hladinu lipidov u dospievajúcich chlapcov a dievčat s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (mmol/l)						
Časový bod	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Počiatková hodnota	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. mesiac	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. mesiac/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = celkový cholesterol; LDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteínmi s nízkou hustotou; HDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteínmi s vysokou hustotou; TG = triglyceridy; Apo B = apolipoproteín B; „36. mesiac/ET“ zahŕňa údaje z poslednej návštevy účastníkov, ktorí ukončili svoju účasť pred naplánovaným časovým bodom v 36. mesiaci, ako aj úplné 36-mesačné údaje účastníkov, ktorí dokončili 36-mesačnú účasť; „*“ = N v 30. mesiaci pre tento parameter bolo 207; „***“ = N pri počiatkovej hodnote tohto parametra bolo 270; „****“ = N v 36. mesiaci/ET pre tento parameter bolo 243; „#“ = g/l pre Apo B.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 10 – 17 rokov

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii pokračujúcej otvorenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchálnych dievčat vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou alebo ťažkou hypercholesterolémiou randomizovaných na liečbu atorvastatínom (n = 140) alebo placebom (n = 47) počas 26 týždňov a následne sa všetkým podával

atorvastatín ďalších 26 týždňov. Dávka atorvastatínu bola 10 mg (raz denne) počas prvých 4 týždňov a potom sa titrovala na 20 mg, ak bola hladina LDC-L > 3,36 mmol/l. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy atorvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triacylglycerolov a apolipoproteínu B. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy priemerná dosiahnutá hladina LDL-C bola 3,38 mmol/l (interval: 1,81 - 6,26 mmol/l) v atorvastatínovom ramene v porovnaní s 5,91 mmol/l (interval: 3,93 – 9,96 mmol/l) v ramene s placebom.

Ďalšia štúdia u pediatrických pacientov porovnávajúca atorvastatín s kolestipolom u pacientov s hypercholesterolémiou vo veku 10 – 18 rokov ukázala, že v 26. týždni atorvastatín (N = 25) dosiahol signifikantné zníženie hladiny LDL-C ($p < 0,05$) v porovnaní s kolestipolom (N = 31).

Štúdia umožňujúca poskytnúť liek pacientovi z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku („compassionate use study“) u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou (vrátane homozygotnej hypercholesterolémie) zahŕňala 46 pediatrických pacientov liečených atorvastatínom v titrovanej dávke podľa odpovede (niektorí pacienti dostávali 80 mg atorvastatínu denne). Štúdia trvala 3 roky: LDL cholesterol sa znížil o 36 %.

Dlhotrvalá účinnosť liečby atorvastatínom v detstve za účelom zníženia morbidita a mortality v dospelosti nebola potvrdená.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre atorvastatín v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie u detí do 6 rokov a v liečbe homozygotnej hypercholesterolémie u detí a dospelujúcich do 18 rokov, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2 – pre informáciu o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG-CoA-reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo metabolizmu pri prvom prechode liečiva pečeňou.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže z ≥ 98 % na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. *In vitro* je inhibícia HMG-CoA-reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by atorvastatín prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečenevých transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu

rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších osôb ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.

Pediatrická populácia

V otvorenej 8 týždňov trvajúcej štúdií sa pediatrickí pacienti (vo veku 6 – 17 rokov) v Tannerovom štádiu 1 (N = 15) a v Tannerovom štádiu ≥ 2 (n = 24) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolemiou a východiskovou hodnotou LDL-C ≥ 4 mmol/l liečili jednorazovou dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg a 20 mg vo forme filmom obalených tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou signifikantnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný klírnsu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Konzistentné poklesy hladín LDL-C a TC sa pozorovali v celom rozsahu expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

Pohlavie

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie C_{max} a o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.

Porucha funkcie obličiek

Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

Porucha funkcie pečene

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u C_{max} a AUC asi 11-násobne) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie).

SLCO1B1 polymorfizmus

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane atorvastatínu, v pečeni, sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktoré môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne s kódovaním OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4 násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) než u jedincov bez tohto genotypového variantu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné geneticky poškodené vychytávanie atorvastatínu v pečeni. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* skúške. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6 – 11-násobku AUC_{0-24h} dosiahnutému u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc.

Na základe experimentálnych štúdií na zvieratách bolo dokázané, že inhibitory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvňovať vývin embryí alebo plodov. U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiaden účinok na fertilitu a nebol teratogénny, u potkanov a králikov sa však pozorovala fetálna toxicita pri toxických dávkach pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný

transfer cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

uhličitan vápenatý
mikrokryštalická celulóza (E460)
monohydrát laktózy
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
povidón K 12
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý (E 572)

Obalová vrstva

hypromelóza (E464)
makrogol 6000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC//Al blister

Veľkosti balenia:

10 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet

20 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet

40 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet

80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Torvacard Novum 10 mg: 31/0053/15-S
Torvacard Novum 20 mg: 31/0054/15-S
Torvacard Novum 40 mg: 31/0055/15-S
Torvacard Novum 80 mg: 31/0056/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023