

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatin STADA 10 mg filmom obalené tablety  
Atorvastatin STADA 20 mg filmom obalené tablety  
Atorvastatin STADA 40 mg filmom obalené tablety  
Atorvastatin STADA 80 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 39 mg monohydrátu laktózy a až do 1,7 mg sodíka.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 78 mg monohydrátu laktózy a až do 3,4 mg sodíka.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 156 mg monohydrátu laktózy a až do 6,7 mg sodíka.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 312 mg monohydrátu laktózy a až do 13,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, priemer: 6 mm.

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, priemer: 8 mm.

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, priemer: 10 mm.

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, priemer: 12 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Atorvastatin STADA sa používa ako doplnok k diéte na zníženie zvýšených hladín celkového cholesterolu (celkový C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B alebo triglyceridov

u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 10 rokov a starších s primárnou hypercholesterolémiou, vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa a IIb podľa Fredricksona), keď reakcia na diétu alebo iné nefarmakologické opatrenia neprinesli uspokojivé výsledky.

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

#### Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenca kardiovaskulárnych príhod u 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 Atorvastatínom STADA sa má pacient nastaviť na štandardnú nízkocholesterolovú diétu a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby Atorvastatínom STADA.

Dávka sa má určiť individuálne podľa východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu, cieľa liečby a pacientovej odpovede na liečbu.

Zvyčajná začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávky sa má vykonávať v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

#### Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je postačujúca dávka atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne. Terapeutický účinok sa prejaví do 2 týždňov a maximálny terapeutický účinok sa zvyčajne dosiahne do 4 týždňov. Účinok je počas dlhodobej liečby zachovaný.

#### Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu atorvastatínom 10 mg denne. Dávky sa majú určiť individuálne a upravovať v 4-týždňových intervaloch až na 40 mg denne. Potom sa dávka môže zvýšiť buď na maximálne 80 mg denne, alebo sa podáva 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne v kombinácii so adsorbentom žľbovej kyseliny.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Sú dostupné iba obmedzené údaje (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 použiť ako doplnok k iným liečebným metódam na zníženie hladiny lipidov (napr. aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)), alebo keď takéto liečebné metódy nie sú dostupné.

#### Prevenca 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

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie pečene

Atorvastatín sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene používať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s aktívnym ochorením pečene je použitie atorvastatínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

### 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).

### Starší ľudia

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je podobná ako účinnosť pozorovaná v celkovej populácii.

### Pediatrická populácia

#### *Hypercholesterolémia*

Použitie u detí a dospelých majú vykonávať iba lekári so skúsenosťami s liečbou detskej hyperlipidémie a pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní, 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 až 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 vhodnejšie pre túto skupinu pacientov.

### Spôsob podávania

Atorvastatín STADA je na perorálne použitie. Každá denná dávka atorvastatínu sa užíva naraz celá a môže sa užívať v ktorýkoľvek čas dňa s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Atorvastatín STADA je kontraindikovaný u pacientov:

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

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Vplyvy na pečeň

Funkčné vyšetrenia pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby. Funkčné vyšetrenia pečene sa tiež majú vykonať u pacientov, u ktorých vzniknú akékoľvek prejavy alebo príznaky možného poškodenia pečene. Pacientov, u ktorých sa zistia zvýšené hladiny transamináz, treba sledovať, pokiaľ sa ich hodnoty neznorمالizujú. Pri pretrvávajúcom zvýšení hladín transamináz nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) sa má dávka atorvastatínu znížiť alebo liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

Atorvastatín sa má používať opatrne u pacientov, ktorí nadmerne požívajú alkohol a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

#### Prevenia 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 u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo najmä u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali v anamnéze hemoragickú cievnu mozgovú príhodu alebo lakunárny mozgový infarkt. U pacientov, ktorí majú v anamnéze hemoragickú cievnu mozgovú príhodu alebo lakunárny mozgový infarkt, je pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu neistý, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

#### Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže mať v zriedkavých prípadoch vplyv na kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré môžu progredovať do rabdomyolýzy, čo je potenciálne fatálny stav charakterizovaný výrazným zvýšením hodnot kreatínkinázy (CK) (nad 10-násobok ULN), do myoglobínémie a myoglobínúrie, ktorá môže viesť k 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.

#### Pred začiatkom liečby

Atorvastatín sa má predpisovať opatrne pacientom s predispozičnými faktormi na vznik rabdomyolýzy. Pred začatím liečby statínmi sa má hladina kreatínkinázy stanoviť v nasledujúcich prípadoch:

- Porucha funkcie obličiek
- Hypotyreóza
- Pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových ochorení
- Pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- Pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo nadmerného požívania alkoholu
- Potreba takéhoto vyšetrenia sa má zvážiť u starších pacientov (vek > 70 rokov), ak sú u nich prítomné iné predispozičné faktory na vznik rabdomyolýzy
- Stav, kde sa môžu vyskytnúť zvýšené plazmatické koncentrácie, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a v osobitných skupinách pacientov vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2)

V takýchto prípadoch sa riziko liečby musí starostlivo zvážiť vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie.

Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (na viac ako 5-násobok ULN), liečba sa nesmie začať.

#### Stanovenie hladín kreatínkinázy

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú stanoviť po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek novej alternatívnej príčiny zvýšenia hladín CK, keďže to sťažuje interpretáciu zistených hodnôt. Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (na viac ako 5-násobok ULN), musí sa znovu stanoviť po 5 až 7 dňoch kvôli potvrdeniu výsledkov.

#### Počas liečby

- Pacientov treba požiadať, aby ihneď nahlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, najmä ak sú sprevádzané malátnosťou alebo horúčkou.

- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa u neho stanoviť hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú významne zvýšené (na viac ako 5-násobok ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné ťažkosti, má sa zvážiť prerušenie liečby, dokonca aj vtedy, ak sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq 5$ -násobok ULN.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa znormálnujú, možno uvažovať o opätovnom nasadení atorvastatínu alebo o nasadení alternatívneho statínu, a to za použitia najnižšej dávky a pri súčasnom dôkladnom sledovaní pacienta.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde ku klinicky významnému zvýšeniu hodnôt CK (nad desaťnásobok ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

#### Súbežná liečba s inými liekmi

Riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibítory CYP3A4 alebo transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovír a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirových na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) liečby.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Pre pacientov užívajúcich ďalšie lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, sa odporúča nižšia začiatková dávka atorvastatínu. V prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má podávať nižšia maximálna dávka atorvastatínu a u týchto pacientov sa odporúča dôkladné klinické monitorovanie (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 má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov užívajúcich túto kyselinu fusidovú so statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, keď je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie atorvastatínu a kyseliny fusidovej posúdené individuálne pod starostlivým lekárske dohľadom.

#### Pediatrická populácia

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

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi jej prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravia (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta vzniklo intersticiálne ochorenie pľúc, musí sa liečba statínmi ukončiť.

#### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9

mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Pomocné látky

Atorvastatin STADA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Atorvastatin STADA obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín*

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre proteín multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) 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 k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko môže byť zvýšené aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré môžu potenciálne indukovať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Inhibítory cytochrómu CYP3A4

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výraznému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a špecifické informácie dole). Ak je to možné, nemajú sa súbežne podávať silné inhibítory CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, pozakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV-proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.). V prípadoch, kde je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie začiatkové dávky a majú sa brať do úvahy maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov (pozri Tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie bolo pozorované pri podávaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie, ktoré hodnotili účinok amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín, neboli robené. Obidva lieky amiodarón i verapamil sú známymi inhibítormi CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenie expozície atorvastatínu. Preto by mala byť zvážená nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP3A4. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie po začatí liečby alebo pri úprave dávky inhibítora.

#### Induktory cytochrómu CYP 3A4

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Kvôli duálnemu mechanizmu účinku rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia transportéra OATP1B1 hepatálneho vychytávania), odporúča sa súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom, keďže oneskorenie podania atorvastatínu po podaní rifampicínu je spojené so signifikantným znížením plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentráciu atorvastatínu v hepatocytoch je avšak neznámy a ak je súbežné podávanie nevyhnutné, u pacienta musí byť starostlivo sledovaná účinnosť.

#### Inhibítory transportérov

Inhibítory transportných proteínov môžu zvyšovať 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). Účinok inhibítorov transportérov hepatálneho vychytávania na expozíciu atorvastatínu v hepatocytoch je neznámy. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa zníženie dávky a u pacienta musí byť starostlivo sledovaná účinnosť (pozri tabuľku 1).

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

#### Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej

Použitie fibrátov v monoterapii je občas spojené s postihnutím svalov, vrátane rabdomyolýzy. Riziko vzniku tohto postihnutia môže byť zvýšené súčasným užívaním derivátov kyseliny fibrovej a atorvastatínu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie liečebného účinku a pacient musí byť starostlivo sledovaný (pozri časť 4.4).

#### Ezetimib

Použitie ezetimibu v monoterapii je spojené s postihnutím svalov, vrátane rabdomyolýzy. Riziko vzniku tohto postihnutia môže byť preto zvýšené súčasným užívaním ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta.

#### Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolestipolu väčší než pri podávaní oboch liečiv v monoterapii.

#### Kyselina fusidová

Pri súbežnom systémovom podávaní kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov).

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

#### Kolchicín

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

#### *Účinok atorvastatínu na súbežne podávané lieky*

#### Digoxín

Súbežné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu mierne zvýšilo rovnovážne plazmatické koncentrácie digoxínu. Pacientov užívajúcich digoxín treba náležite monitorovať.

#### Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnym kontraceptívom viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretindrónu a etinylestradiolu.

#### Warfarín

V klinickej štúdiu u pacientov dlhodobo užívajúcich warfarín súbežné podanie 80 mg atorvastatínu denne spôsobilo malé skrátenie protrombínového času asi o 1,7 sekundy počas prvých 4 dní podávania, ktorý sa navrátil k norme do 15 dní po začatí liečby atorvastatínom. Aj napriek tomu, že boli hlásené iba ojedinelé prípady klinicky významnej interakcie antikoagulačných látok, protrombínový čas má byť stanovený pred začatím liečby atorvastatínom u pacientov, ktorí užívajú

antikoagulačné látky kumarínového typu a dostatočne často po začatí liečby na to, aby bolo zrejmé, že nedošlo k výraznej zmene protrombínového času. Po ustálení protrombínového času, môže byť protrombínový čas sledovaný v bežných intervaloch, ktoré sú odporúčané u pacientov liečených antikoagulanciami kumarínového typu. Pri zmene dávky atorvastatínu alebo pri prerušení terapie sa má zopakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí nie sú liečení antikoagulanciami.

#### 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: Účinok iných súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávané lieky a dávkovanie	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
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 (deň 14 až 21)	40 mg v deň 1, 10 mg v deň 20	9,4	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte dávku 10 mg atorvastatínu denne.
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	Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu nad 20 mg, sa odporúča klinické sledovanie 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 dňa 5-7, zvýšenie na 400 mg BID v deň 8), dni 4 - 18, 30 min po podaní atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Ak sú dávky atorvastatínu vyššie než 40 mg, odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	



Itrakonazol 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 1400 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 1250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne špecifické odporúčania.
Grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Neodporúča sa súbežné požívanie veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	1,51	Po začatí liečby alebo po zmene dávkovania diltiazemu sa odporúča vhodné klinické monitorovanie týchto pacientov.
Erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a vhodné klinické monitorovanie u týchto pacientov.
Amlodipín 10 mg, jednorazová dávka	80 mg, SD	1,18	Žiadne špecifické odporúčania.
Cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne špecifické odporúčania.
Kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74 **	Žiadne špecifické odporúčania.
Suspenzia antacid hydroxidu horečnatého a hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne špecifické odporúčania.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne špecifické odporúčania.
Rifampicín 600 mg OD, 7 dní (súbežne podávaný)	40 mg SD	1,12	V prípadoch, keď je súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom nevyhnutné, sa odporúča klinické sledovanie.
Rifampicín 600 mg OD, 5 dní (v oddelených dávkach)	40 mg SD	0,20	

Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg SD	1,35	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie u týchto pacientov.
Fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie u 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).

# Pozri časť 4.4 a 4.5 pre klinický význam.

\* Obsahuje jednu alebo viacero zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných pomocou CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitovej šťavy má taktiež za následok zníženie AUC o 20,4% pre aktívny ortohydroxy metabolit. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5- násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

\*\* Pomer založený na jednej vzorke odobranej 8 až 16 h po podaní dávky.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne; TID (*ter in die*) = trikrát denne; QID = štyrikrát denne

Tabuľka 2: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku iných súbežne podávaných liekov

Atorvastatín a dávkovanie	Súbežne podávané lieky		
	Liek/ dávkovanie (mg)	Pomer AUC&	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	Digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti užívajúci digoxín by mali byť vhodne sledovaní.
40 mg OD počas 22 dní	Perorálne kontraceptíva OD, 2 mesiace - noretindrón 1 mg - etinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Žiadne špecifické odporúčania.
80 mg OD počas 15 dní	* Fenazón, 600 mg SD	1,03	Žiadne špecifické 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 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčania.

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

\* Súbežné podávanie viacerých dávok atorvastatínu a fenazónu ukázalo malý alebo nezaznamenateľný účinok na klírens fenazónu.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vhodný typ antikoncepcie počas liečby (pozri časť 4.3).

### Gravidita

Atorvastatín je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť počas gravidity nebola preukázaná (pozri časť 4.3). Neboli vykonané žiadne kontrolované štúdie s atorvastatínom u gravidných žien. Vyskytli sa ojedinelé hlásenia kongenitálnych anomálií pri intrauterínnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba atorvastatínom u matky môže znížiť hladiny mevalonátu u plodu, ktorý je prekursor biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a prerušenie liečby liekmi znižujúcimi hladinu tukov počas tehotenstva má iba malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Preto sa atorvastatín nemá používať u tehotných žien, u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné. Liečba atorvastatínom má byť prerušená počas tehotenstva alebo pokým nie je stanovené, či žena nie je tehotná (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sú atorvastatín alebo jeho metabolity vylučované do materského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho metabolitov podobné koncentráciám v mlieku (pozri časť 5.3). Z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich účinkov ženy užívajúce atorvastatín nesmú dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách atorvastatín nemal vplyv na mužskú ani ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atorvastatín má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní atorvastatínu u 16 066 pacientov (8 755 liečených atorvastatínom a 7 311 v skupine s placebom) liečených priemerne 53 týždňov, 5,2% pacientov liečených atorvastatínom prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov v porovnaní s 4,0% pacientov liečených placebom.

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlej skúsenosti po uvedení lieku na trh nasledovná tabuľka udáva profil nežiaducich účinkov atorvastatínu.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú zoradené podľa nasledovnej 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 ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

### Infekcie a nákazy

Časté: nazofaryngitída.

### Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopenia.

### Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.  
Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hyperglykémia  
Menej časté: hypoglykémia, zvýšenie telesnej hmotnosti, anorexia.

#### Psychické poruchy

Menej časté: nočné mory, nespavosť.

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.  
Menej časté: závrat, parestézia, hypestézia, dysgeúzia, amnézia.  
Zriedkavé: periférna neuropatia.

#### Poruchy oka

Menej časté: nejasné videnie.  
Zriedkavé: porucha videnia.

#### 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, flatulencia, 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: urtikária, 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 svalov, bolesť chrbta.  
Menej časté: bolesť šije, svalová únava.  
Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, natrhnutie svalu, tendinopatia niekedy skomplikovaná pretrhnutím šľachy.  
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: malátnosť, asténia, bolesť na hrudníku, periférny edém, únava, horúčka.

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne pečeňové testy, zvýšenie kreatínkinázy v krvi.  
Menej časté: prítomnosť bielych krviniek v moči.

Tak ako pri užívaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, bol aj u pacientov užívajúcich atorvastatín hlásený vzostup hladín sérových transamináz. Tieto zmeny boli zvyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (nad trojnásobok hornej hranice referenčného rozpätia) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Toto zvýšenie bolo závislé od dávky a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

K zvýšeniu hodnôt sérovej kreatínkinázy (CK) nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia došlo u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom 80 mg filmom obalené tablety, podobne ako pri užívaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy v klinických štúdiách. K zvýšeniu hodnôt nad 10-násobok hornej hranice referenčného rozpätia došlo 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 bezpečnostné údaje u 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov bolo mladších ako 6 rokov, 121 pacientov bolo vo veku medzi 6 a 9 rokmi a 392 pacientov vo veku medzi 10 a 17 rokmi. Na základe dostupných údajov sú frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí podobné ako u dospelých.

Nasledovné 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 závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triglyceridov, 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**

Špecifická liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. Majú sa vykonať funkčné vyšetrenia pečene a treba monitorovať hladiny CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, hemodialýza zrejme významne nezvýši vylučovanie atorvastatínu z organizmu.

## **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-metylglutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triglyceridy a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) sa tvoria z VLDL a primárne sú 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 na povrchu pečenných buniek, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín vyvoláva výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s priaznivou zmenou kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá zvyčajne neodpovedá na liečbu hypolipidemikami.

V klinickej štúdii sledujúcej odpoveď na liečbu v závislosti od dávky sa preukázalo, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 % – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triglyceridov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým od inzulínu.

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

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňovej nezaslepenej štúdii umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov s dobrovoľnou pokračujúcou fázou s rôznym trvaním bolo zaradených 335 pacientov, u 89 pacientov bola diagnostikovaná homozygotná familiárna hypercholesterolémia. U týchto 89 pacientov, priemerné percento zníženia LDL-C bolo približne 20%. Atorvastatín bol podávaný v dávkach až do 80 mg/deň.

#### Ateroskleróza

V štúdii 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-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii 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 aterómu 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 štúdii nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne koncové ukazovatele (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/ ± 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 koncové ukazovatele nebol zisťovaný v tejto štúdi. Preto klinický význam týchto výsledkov s ohľadom na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod je neznámy.

#### Akútny koronárny syndróm

V štúdii 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 primárneho sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angina pectoris s prejavmi ischémie 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 ischémie myokardu ( $p = 0,018$ ). Ostatné sekundárne koncové ukazovatele nedosiahli samy o sebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

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

#### Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov ischemickej choroby srdca bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek  $\geq 55$  rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C  $> 6$ , ischemickú chorobu dolných končatín, 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.

Pacientom sa podávala antihypertenzná liečba (buď amlodipín, alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín v dávke 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 <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup>Na 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 vyvolaná základnou antihypertenznou liečbou. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa pri užívaní atorvastatínu významne znížil u pacientov liečených amlodipínom (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 výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov kardiovaskulárnych chorôb sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebo kontrolovanej štúdií 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 hodnotou LDL-cholesterolu  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a s hodnotou triglyceridov (TG)  $\leq 6,78$  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 v dávke 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 <sup>1</sup> (%)	P-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, cievna mozgová príhoda)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup>Na 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 žiaden rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v skupine užívajúcej placebo oproti 61 úmrtiam v skupine užívajúcej atorvastatín,  $p = 0,0592$ ).

#### 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 výskyt cievnej mozgovej príhody 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 východisková hodnota LDL-cholesterolu bola 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Priemerná hodnota LDL-cholesterolu počas liečby atorvastatínom bola 73 mg/dl (1,9 mmol/l) a 129 mg/dl (3,3 mmol/l) počas liečby placebo. Medián sledovania bol 4,9 rokov.

Atorvastatín v dávke 80 mg znižoval riziko primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bol výskyt 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 placebo. Celková mortalita pri podávaní atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

V post-hoc analýze znižoval atorvastatín v dávke 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 placebo.

Riziko vzniku hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali hemoragickú cievnu mozgovú príhodu v anamnéze (7/45 pri atorvastatíne oproti 2/48 pri placebe; HR 4,06; 95 % IS, 0,84 - 19,57) a riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody bolo v oboch skupinách podobné (3/45 pri atorvastatíne oproti 2/48 pri placebe; HR 1,64; 95 % IS, 0,27 - 9,82).

Riziko vzniku hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali v anamnéze lakunárny mozgový infarkt (20/708 pri atorvastatíne oproti 4/701 pri placebe; HR 4,99; 95 % IS, 1,71 - 14,61), ale u týchto pacientov bolo tiež znížené riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody (79/708 pri atorvastatíne oproti 102/701 pri placebe; HR 0,76; 95 % IS, 0,57 - 1,02). Je možné, že výsledné riziko vzniku cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s lakunárnym mozgovým infarktom v anamnéze, ktorí užívajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s hemoragickou cievnu mozgovou príhodou v anamnéze bola celková mortalita pri podávaní atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe. V podskupine pacientov s lakunárnym mozgovým infarktom v anamnéze bola celková mortalita pri podávaní 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

Osem týždňová nezaslepená štúdia na zhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerability atorvastatínu bola vykonaná u detí a dospelých s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovými hodnotami LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Celkovo bolo zaradených 39 detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku od 6 do 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku od 10 do 17 rokov a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$ .

Začiatková dávka atorvastatínu bola 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet v skupine A a 10 mg denne vo forme tablety v skupine B. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak jedinec nedosiahol cieľové hodnoty LDL-C  $< 3,35$  mmol/l v 4. týždni a ak bol atorvastatín dobre tolerovaný.

Priemerné hodnoty LDL-C, celkového cholesterolu, VLDL-C a Apo B sa znížili v 2. týždni u všetkých jedincov. U jedincov, u ktorých bola dávka zdvojnásobená, bolo pozorované ešte výraznejšie zníženie už po 2 týždňoch pri prvom meraní po zvýšení dávky. Priemerné percento zníženia lipidových parametrov bolo podobné v oboch skupinách bez ohľadu na to, či jedinec dostával pôvodnú začiatkovú dávku alebo zdvojnásobenú dávku. V 8. týždni, percento zmeny s ohľadom na východiskovú hodnotu LDL-C a celkového cholesterolu bolo v priemere približne 40% a 30%, v rozmedzí expozícií.

V druhej otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zahrnutých 271 chlapcov a dievčat s HeFH vo veku 6 až 15 rokov a boli liečení atorvastatínom počas až troch rokov. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenie HeFH a počiatkovú hladinu LDL-C  $\geq 4$  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 dospelých 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: Účinok 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 štúdií s nasledujúcou nezaslepenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchiálnych dievčat vo veku od 10 do 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (FH) alebo závažnou hypercholesterolémiou randomizovaných na skupinu, ktorá dostávala atorvastatín (n=140) alebo placebo (n=47) 26 týždňov a potom dostávali atorvastatín 26 týždňov. Dávkovanie atorvastatínu (jedenkrát denne) bolo 10 mg prvých 4 týždne a titrovaná až na 20 mg, ak hladiny LDL-C boli  $> 3,36$  mmol/l. Atorvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triglyceridov a apolipoproteínu B počas 26 týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Priemerné dosiahnuté hodnoty LDL-C boli 3,38 mmol/l (v rozmedzí: 1,81-6,26 mmol/l) v skupine liečenej atorvastatínom v porovnaní s 5,91 mmol/l (v rozmedzí: 3,93-9,96 mmol/l) v skupine dostávajúcej placebo počas 26 týždňovej dvojito zaslepenej fázy.

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

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

Dlhodobá účinnosť liečby atorvastatínom u detí na zníženie morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s atorvastatínom u detí vo veku od 0 do 6 rokov v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie a u detí od 0 do 18 rokov v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu do 1 až 2 hodín. Rozsah absorpcie sa zvyšuje úmerne dávke 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 voči HMG-CoA-reduktáze je približne 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 na plazmatické bielkoviny z  $\geq 98$  %.

### Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne produkty beta-oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. V podmienkach *in vitro* je inhibícia HMG-CoA-reduktázy orto- a parahydroxylovanými metabolitmi rovnocenná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity voči HMG-CoA-reduktáze sa pripisuje aktívnym metabolitom.

### Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Atorvastatín však zrejme nepodlieha významnej enterohepatálnej recirkulácii. U ľudí je priemerný polčas eliminácie atorvastatínu z plazmy približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity voči HMG-CoA-reduktáze je približne 20 až 30 hodín vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečeňových 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 žľový klírens.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší ľudia

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

#### Pediatrická populácia

V nezaslepanej 8-týždňovej štúdii, v Tannerovom štádiu 1 (N=15) a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$  (N=24) boli pediatrickí pacienti (vo veku 6 – 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovým LDL-C  $\geq 4$  mmol/l liečení 5 alebo 10 mg žuvacími tabletami atorvastatínu alebo 10 alebo 20 mg filmom obalenými tabletami atorvastatínu jedenkrát denne. Jedinou významnou premennou vo farmakokinetickom modeli populácie, ktorá dostávala atorvastatín, bola telesná hmotnosť. Zdanlivý klírens atorvastatínu podaného perorálne u detí sa ukázal byť podobný ako u dospelých pri prepočítaní vzhľadom na telesnú hmotnosť. Rovnaké zníženie LDL-C a celkového cholesterolu bolo pozorované pri 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 približne o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinkoch na hladiny lipidov medzi mužmi a ženami.

#### Porucha funkcie obličiek

Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie atorvastatínu alebo jeho aktívnych metabolitov ani na ich účinok na hladiny lipidov.

#### Porucha funkcie pečene

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (hodnota  $C_{max}$  približne 16-násobne a hodnota AUC približne 11-násobne) u pacientov s chronickým ochorením pečene zapríčineným konzumáciou alkoholu (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie).

#### SLCO1B1 polymorfizmus

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy v pečeni vrátane atorvastatínu sa podieľa OATP1B1 transportér. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 je riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku vzniku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne, ktorý kóduje OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) než u jedincov bez tejto genotypovej varianty (c.521TT). U týchto pacientov je takisto možné geneticky poškodené vychytávanie atorvastatínu v pečeni. Možné následky na účinnosť sú neznáme.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Atorvastatín nevykazoval mutagénny a klastogénny potenciál v 4 testoch *in vitro* a 1 *in vivo* teste. Atorvastatín nebol u potkanov karcinogénny, avšak vysoké dávky u myši (vedúce k 6 až 11-násobku  $AUC_{0-24h}$  dosiahnutému u ľudí pri najvyšších odporúčaných dávkach) ukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samičiek.

V experimentálnych testoch na zvieratách sa ukázalo, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu vplývať na vývoj embrya alebo plodu. U potkanov, králikov a psov atorvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri dávkach toxických pre matku bola pozorovaná toxicita pre plod u potkanov a králikov. Vývoj mláďat potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie bolo skrátené počas expozície mláďat vysokým dávkam atorvastatínu. U potkanov bol zaznamenaný prechod lieku placentou. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu podobné ako v materskom mlieku. Nie je známe, či sú atorvastatín alebo jeho metabolity vylučované do materského mlieka u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1. Zoznam pomocných látok**

### Jadro tablety

laktóza, monohydrát  
celulóza, práškovaná  
uhličitan vápenatý  
škrob, predželatinovaný  
kroskarmelóza, sodná soľ  
stearát horečnatý

### Filmotvorná vrstva

hypromelóza  
makrogol  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/ALU/PVC-ALU blistre obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (klinické blistrové balenie), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 a 500 filmom obalených tabliet.

alebo

OPA/ALU/PVC-ALU blistre obsahujúce 4x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1 (klinické blistrové balenie), 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1, 112x1, 120x1, 180x1 a 500x1 filmom obalenú tabletu.

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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Atorvastatin STADA 10 mg: 31/0118/16-S  
Atorvastatin STADA 20 mg: 31/0119/16-S  
Atorvastatin STADA 40 mg: 31/0120/16-S

Atorvastatin STADA 80 mg: 31/0121/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. marca 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2021