

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SORTIS 10 mg  
SORTIS 20 mg  
SORTIS 40 mg  
SORTIS 80 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá SORTIS 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 27,25 mg monohydrátu laktózy a 0,00004 mg kyseliny benzoovej.

Každá SORTIS 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 54,50 mg monohydrátu laktózy a 0,00008 mg kyseliny benzoovej.

Každá SORTIS 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 109,00 mg monohydrátu laktózy a 0,00016 mg kyseliny benzoovej.

Každá SORTIS 80 mg filmom obalená tableta obsahuje 218,00 mg monohydrátu laktózy a 0,00032 mg kyseliny benzoovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným číslom „10“ na jednej strane a „ATV“ na druhej strane.

Biele okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným číslom „20“ na jednej strane a „ATV“ na druhej strane.

Biele okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným číslom „40“ na jednej strane a „ATV“ na druhej strane.

Biele okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným číslom „80“ na jednej strane a „ATV“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

## Hypercholesterolémia

SORTIS je indikovaný ako prídavná liečba so súbežne navrhovanou diétou na zníženie 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.

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

## Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenca kardiovaskulárnych príhod u dospelých, 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 SORTISOM sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim na zníženie cholesterolu, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby SORTISOM.

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

Obvyklá začiatková 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 SORTISU 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej liečbe trvalý.

#### *Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia*

Pacienti majú začať liečbu SORTISOM 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 adsorbent žlčových kyselín v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

#### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia*

K dispozícii sú 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 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.

#### *Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia*

V skúšaniach 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 sa nevyžaduje (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

SORTIS sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). SORTIS je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (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).

### *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 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. Súčasne 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

SORTIS je určený na perorálne podanie. Každá denná dávka atorvastatínu sa podáva celá naraz a môže sa podať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

SORTIS je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice referenčných 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 náznaky alebo symptómy poruchy funkcie pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znorمالizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu SORTISOM ukončiť (pozri časť 4.8).

SORTIS sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu 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 (CMP) u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo zvlášť u pacientov s hemoragickou CMP v anamnéze alebo lakunárnym mozgovým infarktom pri vstupe do štúdie. U pacientov s prekonanou hemoragickou CMP alebo lakunárnym mozgovým infarktom je pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu nejasný, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej CMP (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.

##### *Pred liečbou*

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

- porucha funkcie obličiek
- 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 pitia väčšieho množstva alkoholu
- u starších pacientov (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 sa nesmie začať.

#### *Výšetrenie hladiny kreatínkinázy*

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetřovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej nožnej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetřiť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

#### *Počas liečby*

- Pacientov musíte 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 vyšetřiť 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  $\leq$  5-krát 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 prísny 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 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, itrakonazol, posakonazol, letermovír a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonavíru, lopinavíru, atazanavíru, indinavíru, darunavíru, tipranavíru/ritonavíru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní 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, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) terapie.

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 začiatočná 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 vyhládať 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 SORTISU a kyseliny fusidovej zvážená len pre jednotlivý prípad a pod podrobným lekársnym dohľadom.

### Pediatrická populácia

V 3-ročnej štúdii 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 (pozri časť 4.8).

### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri používaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

### 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 úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby. U rizikových pacientov (s hladinami glykémie nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, zvýšenými triglyceridmi, hypertenziou) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

### Myasténia gravis

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

### Pomocné látky

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

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

10 mg tableta

Tento liek obsahuje 0,00004 mg kyseliny benzoovej v každej tablete.

20 mg tableta

Tento liek obsahuje 0,00008 mg kyseliny benzoovej v každej tablete.

40 mg tableta

Tento liek obsahuje 0,00016 mg kyseliny benzoovej v každej tablete.

80 mg tableta

Tento liek obsahuje 0,00032 mg kyseliny benzoovej v každej tablete.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečenečných 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 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 plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Inhibítory CYP3A4*

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a nižšie uvedené osobitné informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, majú sa zväziť nižšie východiskové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta (pozri Tabuľku 1). Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť koncentrácie atorvastatínu v plazme (pozri tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodarón ako aj verapamil inhibujú aktivitu CYP3A4 a ich súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínu. Preto sa pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zväziť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky inhibítora.

#### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom sa odporúča vďaka duálnemu mechanizmu interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania transportéra OATP1B1 hepatocytom), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené so významným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy a ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, 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 v hepatocytoch 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/fibráty*

Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri súbežnom 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 ezetimibu samotného je spojené s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov môže byť preto pri súbežnom použití ezetimibu a atorvastatínu zvýšené. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.

### *Kolestipol*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom užívaní kolestipolu so SORTISOM. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní SORTISU s kolestipolom ako 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*

Pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie, hoci interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom zatiaľ neboli uskutočnené, preto treba dávať pozor 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 SORTISU s perorálnymi kontraceptívami viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

#### *Warfarín*

V klinickej štúdiu u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú liečbu warfarínom, súbežné užívanie atorvastatínu 80 mg s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní podávania 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. Akonáhle 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 <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 (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, 30 min. po dávke atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky 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	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
elbasvir 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	
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, jednorazová dávka	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 atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním.
rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg, SD	0,20	
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 (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 <sup>&amp;</sup>	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 1 400 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.

<sup>&</sup> 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 v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby používať vhodné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

SORTIS 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 reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matky s atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekurzorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa SORTIS nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotnieť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba so SORTISOM sa musí prerušiť počas 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 ľudského materského mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce SORTIS dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

## Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

SORTIS 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 Lipitor 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 reakcií SORTISU podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými skúsenosťami získanými po uvedení lieku na trh.

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 ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť 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, prírastok na hmotnosti, anorexia.

#### Psychické poruchy

Menej časté: nočná mora, nespavosť.

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.

Menej časté: závrat, parestézia, hypoestézia, 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, rhabdomyolýza, 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 pečeneových 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 SORTISOM pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (> 3-násobok hornej hranice referenčných hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených SORTISOM. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínkinázy (CK) na viac než 3-násobok hornej hranice referenčných hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených SORTISOM, 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 SORTISOM (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, typ 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/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, 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 SORTISOM neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. 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 klírensusu 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 výhodnými 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 odozvu liečby v závislosti na dávke 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 diabetes 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 („baseline“) 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 („baseline“) -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 („baseline“)  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ) znížil na priemernú hodnotu  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$ ) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania „baseline“  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dl} \pm 26$ ). 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 nezisťoval. 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 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 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.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, 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)  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárných rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek  $\geq$  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 <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 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).



Účinnosť atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ = Štúdiá zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 – 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) a 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 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinnosť 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 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

<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 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 (Prevenia 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 dospelých s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l sa uskutočnila 8 týždňov trvajúca otvorená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu.

Zaradených bolo celkovo 39 detí a dospelých 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  $\geq 2$ .

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 zvýšení 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  $\geq 4$  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.

<b>TABUĽKA 3 Účinnok atorvastatínu znižujúci hladinu lipidov u dospievajúcich chlapcov a dievčat s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (mmol/l)</b>						
Časový bod	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Počiatočná 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 počiatočnej 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 štúdiu 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 detských a dospievajúcich 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 agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s atorvastatínom v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie u detí do 6 rokov a v liečbe homozygotnej hypercholesterolémie u detí a dospievajúcich do 18 rokov, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2 – Použitie v pediatrickej populácii).

## **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 tzv. „first-pass“ metabolizmu v pečeni.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže z  $\geq 98$  % 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 liek 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 pečenejých 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

#### *Staršie osoby*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších jedincov 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  $\geq 2$  (n = 24) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l liečili jednorazovou dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg alebo 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 klírensu 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 asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým ochorením pečene z dôvodu požívania alkoholu („stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie“).

### *Polymorfizmus SLCO1B1*

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) ako 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 inhibítory 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 tablety

uhličitan vápenatý  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
polysorbát 80  
hydroxypropylcelulóza  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

Filmotvorná vrstva obsahuje:  
hypromelóza  
makrogol 8000  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec

Simetikónová emulzia obsahuje:

simetikón  
stearátové emulzifikátory (polysorbát 65, makrogol-stearát 400, glycerol-monostearát 40-55)

zahusťovadlá (metylcelulóza, xantánová guma)  
kyselina benzoová (E 210)  
kyselina sorbová  
kyselina sírová

## **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**

Blistre sa skladajú z tvarovateľného filmu vyrobeného z polyamidu/hliníkovej fólie/polyvinylchloridu a podložky vyrobenej z hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy.

Fľaška vyrobená z HDPE obsahujúca vysušovadlo, s uzáverom s detskou poistkou.

Blistrové balenie obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Nemocničné balenia obsahujúce 50, 84, 100, 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Fľaškové (HDPE) balenie obsahujúce 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

SORTIS 10 mg: 31/0409/98-S  
SORTIS 20 mg: 31/0413/11-S  
SORTIS 40 mg: 31/0414/11-S  
SORTIS 80 mg: 31/0018/03-S

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

SORTIS 10 mg  
SORTIS 20 mg

SORTIS 40 mg

Dátum prvej registrácie: 25. februára 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. septembra 2015

SORTIS 80 mg

Dátum prvej registrácie: 04. februára 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. septembra 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2023