

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatin Teva Pharma 10 mg
Atorvastatin Teva Pharma 20 mg
Atorvastatin Teva Pharma 40 mg
Atorvastatin Teva Pharma 80 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Atorvastatin Teva Pharma 10 mg: Filmom obalené tablety Atorvastatinu Teva Pharma sú biele až sivobiele, oválne, bikonvexné a hladké filmom obalené tablety. Rozmer každej tablety je približne 9,7 mm x 5,2 mm.

Atorvastatin Teva Pharma 20 mg: Filmom obalené tablety Atorvastatinu Teva Pharma sú biele až sivobiele, oválne, bikonvexné a hladké filmom obalené tablety. Rozmer každej tablety je približne 12,5 mm x 6,6 mm.

Atorvastatin Teva Pharma 40 mg: Filmom obalené tablety Atorvastatinu Teva Pharma sú biele až sivobiele, oválne, bikonvexné a hladké filmom obalené tablety. Rozmer každej tablety je približne 15,6 mm x 8,3 mm.

Atorvastatin Teva Pharma 80 mg: Filmom obalené tablety Atorvastatinu Teva Pharma sú biele až sivobiele, oválne, bikonvexné a hladké filmom obalené tablety. Rozmer každej tablety je približne 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Atorvastatin je indikovaný ako doplnok k diéte na zníženie zvýšených hladín celkového cholesterolu (celkový-C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a triglyceridov u dospelých, dospievajúcich a detí nad 10 rokov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), keď diéta a iné nefarmakologické postupy nie sú dostatočne účinné.

Atorvastatin je indikovaný aj na zníženie hladín celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou 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.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Atorvastatín je indikovaný v prevencii kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok pri úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začatím liečby Atorvastatinom Teva Pharma sa má pacient nastaviť na štandardnú nízkocholesterolovú diétu a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby Atorvastatinom Teva Pharma.

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

Zvyčajná počiatočná 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 Atorvastatinu Teva Pharma 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 Atorvastatinom Teva Pharma 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 žlčovej 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.

Prevencia 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.

Súbežné podávanie s inými liekmi

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

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

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).

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Hypercholesterolémia:

Liečbu u detí 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).

Dávka sa môže zvýšiť na 80 mg denne, podľa odpovede a znášanlivosti. Dávky by sa mali individualizovať podľa odporúčaného terapeutického cieľa. Úpravy by sa mali robiť v intervaloch 4 týždne alebo dlhšie. Titrácia dávky na 80 mg denne je podporovaná údajmi zo štúdie u dospelých a obmedzenými klinickými údajmi zo štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Existujú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku od 6 do 10 rokov odvodené z otvorených štúdií. Atorvastatín nie je indikovaný na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nemožno urobiť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

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

Spôsob podávania

Atorvastatín Teva Pharma sa užíva perorálne. Každá denná dávka atorvastatínu sa užíva naraz celá a môže sa užívať v ktorúkoľvek dennú dobu s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Atorvastatín Teva Pharma je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou 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 nad trojnásobok hornej hranice referenčného rozpätia.
- 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

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

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

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

V *post-hoc* analýze podtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez ischemickej choroby srdca (ICHs), ktorí nedávno prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), bol v porovnaní s placebom vyšší výskyt hemoragických cievnych mozgových príhod 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.

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

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať opatrne pacientom s predispozičnými faktormi pre 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 (vo veku > 70 rokov), ak sú u nich prítomné iné predispozičné faktory pre vznik rabdomyolýzy,
- stavy, kde sa môžu vyskytnúť zvýšené plazmatické koncentrácie, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a v ďalších 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 stanovovať 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 nepokojom 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 zväziť prerušenie liečby, dokonca aj vtedy, ak sú hodnoty CK zvýšené na ≤ 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 inými liekmi

Riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibitory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir 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, 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 zväziť alternatívne (neinteragujúce) terapie.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, sa má starostlivo zväziť prínos a riziko súbežnej liečby. Pre pacientov užívajúcich ďalšie lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, sa odporúča nižšia maximálna dávka atorvastatínu. V prípade silných inhibitorov CYP3A4 sa má podávať nižšia počiatočná dávka atorvastatínu a u týchto pacientov sa odporúča dôkladné klinické monitorovanie (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovou formou kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. V prípade pacientov, u ktorých je užívanie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť liečba statínmi prerušená po celú dobu trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia kyseliny fusidovej a statínov, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený o potrebe vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi môže byť opätovne zahájená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebné dlhodobé podávanie systémovej kyseliny fusidovej, napríklad pri liečbe závažných infekcií, sa má zväziť potreba súbežného podávania Atorvastatínu Teva Pharma s kyselinou fusidovou len prípad od prípadu a pod prísny lekársky dohľadom.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi jeho prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravia (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta vzniklo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má 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 pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

V trojročnej štúdií, založenej na posúdení celkového dospievania a vývoja, hodnotenia Tannerovej fázy a merania výšky a hmotnosti (pozri časť 4.8), nebol pozorovaný žiadny klinicky významný vplyv na rast a pohlavné dospievanie.

Pomocná látka

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na filmom obalenú tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinnok iných 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 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 žľčovú klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie atorvastatínu a zvýšeniu rizika myopatie. Riziko môže byť tiež zvýšené pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib, ktoré môžu zapríčiniť myopatiu (pozri časť 4.4).

Inhibitory CYP3A4

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

Stredne silné inhibitory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil and flukonazol) môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie bolo pozorované pri podávaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín neboli vykonané. O amiodaróne a verapamile je známe, že inhibujú aktivitu 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 náležité klinické sledovanie týchto pacientov pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP3A4. Odporúča sa náležité klinické sledovanie po začatí liečby 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. Kvôli duálnemu mechanizmu interakcie 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 však neznámy a ak je súbežné podávanie nevyhnutné, u pacienta má 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 užívajúcich 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 klinické sledovanie týchto pacientov.

Kolestipol

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

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamika alebo farmakokinetika alebo obe) zatiaľ nie je známy. U pacientov, ktorým bola podávaná táto kombinácia, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov). Pokiaľ je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

Kolchicín

Hoci sa interakčné štúdie s kolchicínom a atorvastatínom nevykonali, pri súbežnom podávaní kolchicínu s atorvastatínom boli hlásené prípady myopatie, preto sa má postupovať opatrne pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom.

Účinok atorvastatínu na súbežne podávané lieky

Digoxín

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

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie Atorvastatinu Teva Pharma s perorálnym kontraceptívom viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

Warfarín

V klinickej štúdiu u pacientov dlhodobo užívajúcich warfarín spôsobilo súbežné podávanie 80 mg atorvastatínu denne malé skrátenie protrombínového času asi o 1,7 sekundy počas prvých 4 dní podávania, ktorý sa navrátil k norme do 15 dní počas liečby atorvastatínom. Aj napriek tomu, že boli hlásené iba zriedkavé prípady klinicky významnej interakcie s antikoagulanciami, protrombínový čas má byť stanovený pred začatím liečby atorvastatínom u pacientov, ktorí užívajú antikoagulantia 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 v pediatrickej populácii nie je známy. Horeuvedené interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 majú byť v pediatrickej populácii vzaté do úvahy.

Liekové interakcie

Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

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

ritonavir 100 mg BID, 14 dní	4 dní		
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčania.
grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Súbežné požívanie veľkého množstva 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

rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg, SD	0,20	atorvastatínu s rifampicínom a klinické monitorovanie.
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 pomer liečby (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

* Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných pomocou CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitovej šťavy malo za následok tiež pokles AUC aktívneho orthohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

** Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8 až 16 hodín 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: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

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

& Predstavuje pomer liečby (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

- * Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.
OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (*bis in die*) = dvakrát denne

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Atorvastatín je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u tehotných žien nebola preukázaná (pozri časť 4.3). U gravidných žien neboli robené žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom. Vyskytli sa zriedkavé hlásenia kongenitálnych anomálií pri intrauterinnej expozícii inhibítorov 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 Atorvastatin Teva Pharma nemá používať u tehotných žien, u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné. Liečba Atorvastatínom Teva Pharma by mala 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 Atorvastatin Teva Pharma 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 samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atorvastatin Teva Pharma má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovanej klinickej štúdií s atorvastatínom u 16 066 pacientov (8 755 liečených atorvastatínom oproti 7 311 užívajúcich placebo) liečených priemerne 53 týždňov, 5,2 % pacientov liečených atorvastatínom prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov v porovnaní s 4,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlej skúsenosti po uvedení lieku na trh nasledujúci zoznam udáva profil nežiaducich účinkov Atorvastatínu Teva Pharma.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú 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 (nie je možné 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, zvýšenie telesnej hmotnosti, anorexia

Psychické poruchy

Menej časté: nočné mory, nespavosť

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: závraty, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, amnézia

Zriedkavé: periférna neuropatia

Neznáme: myasténia gravis

Poruchy oka

Menej časté: nejasné videnie

Zriedkavé: porucha zraku

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, flatulencia, dyspepsia, nauzea, hnačka

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

Poruchy pečene a žľových 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 kĺbov, bolesť chrbta

Menej časté: bolesť krku, svalová únava

Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendinopatia, niekedy skomplikovaná natrhnutím
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: nepokoj, asténia, bolesť na hrudníku, periférny edém, únava, horúčka

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne pečenevé 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 Atorvastatin Teva Pharma 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 Atorvastatinom Teva Pharma. Toto zvýšenie záviselo 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 Atorvastatinom Teva Pharma, podobne ako pri užívaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy v klinických skúšaníach. K zvýšeniu hodnôt nad 10-násobok hornej hranice referenčného rozpätia došlo u 0,4 % pacientov liečených Atorvastatinom Teva Pharma (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 10 až 17 rokov liečení atorvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný profilu pacientov liečených placebom, najbežnejšie nežiaduce účinky pozorované v oboch skupinách bez ohľadu na hodnotenie príčinných súvislostí boli infekcie. V trojročnej štúdií, ktorá sa týkala hodnotenia celkového dospievania a vývoja, hodnotenia Tannerovej stupnice a merania výšky a hmotnosti, nebol pozorovaný žiadny klinicky významný vplyv na rast a pohlavné dospievanie. Profil bezpečnosti a znášanlivosti u pediatrických pacientov bol podobný ako známy bezpečnostný profil atorvastatínu u dospelých pacientov.

Databáza klinickej bezpečnosti obsahuje údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých bolo 7 pacientov vo veku < 6 rokov, 121 pacientov vo veku 6 až 9 rokov a 392 pacientov vo vekovom rozmedzí od 10 do 17 rokov. Na základe dostupných údajov je frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí podobná 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 závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, 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 Atorvastatinom Teva Pharma 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 klírens atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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 uvoľňované do plazmy, ktorou 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 pečenej buniek, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL.

Farmakodynamické účinky

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín vyvoláva výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptoru 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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 diabetes 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 nezaslepanej štúdií pri paliatívnom použití s prípadným predĺžením fázy s rôznym trvaním bolo zaradených 335 pacientov, u 89 pacientov z nich 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 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 a štandardného stupňa zníženia lipidov pravastatínom 40 mg na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas angiografie. V tomto randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom, kontrolovanom klinickom skúšaní 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 sledované kardiovaskulárne parametre „endpoints“ (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

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

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

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Účinok intenzívneho znižovania lipidov na kardiovaskulárne parametre „endpoints“ nebol zisťovaný v tejto štúdií. Preto klinický význam týchto výsledkov s ohľadom na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod je neznámy.

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 (infarktom 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, resuscitovanie pri zástave srdca alebo angina pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre anginu pectoris s prejavmi ischemie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

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

Prevenencia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov ischemickej choroby srdca bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“ = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby anginy pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) \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, ochorenie periférnych ciev, 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:

<i>Príhoda</i>	<i>Zníženie relatívneho rizika (%)</i>	<i>Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)</i>	<i>Zníženie absolútneho rizika¹ (%)</i>	<i>P-hodnota</i>
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

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

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa významne neznižili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientok (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa významná interakcia s liečbou vyvolaná základnou antihypertenzívnou 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, placebom kontrolovanej štúdií CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ = Štúdia 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 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 placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

<i>Príhoda</i>	<i>Zníženie relatívneho rizika (%)</i>	<i>Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)</i>	<i>Zníženie absolútneho rizika¹ (%)</i>	<i>P-hodnota</i>
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

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = 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 (Prevenia 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 placebom. 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 vzhľadom na východiskové faktory) v porovnaní s placebom. 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 placebom.

- 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 dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovými hodnotami LDL-C ≥ 4 mmol/l. Celkovo bolo zaradených 39 detí a dospievajúcich 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 ≥ 2 .

Počiatočná 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 iniciálnu dávku alebo zdvojnásobenú dávku. V priemere v 8. týždni, percento zmeny s ohľadom na východiskovú hodnotu LDL-C a celkového cholesterolu bolo približne 40 %, respektíve 30 %, v rozmedzí expozícií.

Do druhej otvorenej jednoramennej štúdie bolo zahrnutých 271 detí s HeFH mužského a ženského pohlavia vo veku 6 až 15 rokov a liečených atorvastatínom po dobu až troch rokov. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenú HeFH a východiskovú hladinu LDL-C ≥ 4 mmol/l (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí vo vývojom štádiu 1 podľa Tannerovej stupnice (všeobecne v rozsahu 6 až 10 rokov). Začiatočná dávka atorvastatínu (raz denne) bola 5 mg (žuvacia tableta) u detí mladších ako 10 rokov. U detí vo veku 10 rokov a starších bola začiatočná dávka 10 mg atorvastatínu (raz denne). U všetkých detí bola možná titrácia na vyššie dávky na dosiahnutie cieľa $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Priemerná vážená dávka u detí vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a priemerná vážená dávka u detí vo veku 10 rokov a starších bola 23,9 mg.

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

Údaje boli u pediatrických a dospievajúcich účastníkov s HeFH užívajúcich atorvastatín počas 3-ročnej štúdie konzistentné a bez účinku lieku na ktorýkoľvek parameter rastu a vývoja (napr. výška, hmotnosť, BMI, štádium podľa Tannerovej stupnice, hodnotenie skúšajúceho pre celkové dospievanie a vývoj). Pri návšteve sa nevyskytol žiadny účinok lieku hodnotený skúšajúcim, ktorý by sa týkal výšky, hmotnosti, BMI podľa veku alebo podľa pohlavia.

Tabuľka 3: Účinky atorvastatínu na zníženie 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 C nízkej hustoty; HDL-C = cholesterol C vysokej hustoty; TG = triglyceridy; Apo B = apolipoproteín B; „36. mesiac/ET“ zahŕňa údaje z poslednej návštevy účastníkov, ktorí ukončili svoju účasť pred plánovaným koncovým časovým bodom 36 mesiacov, ako aj úplné údaje počas 36 mesiacov účastníkov, ktorí dokončili 36-mesačnú účasť; „*“ = N v 30. mesiaci pre tento parameter bola hodnota 207; „***“ N pri východiskovej hodnote pre tento parameter bola hodnota 270; „***“ = N v 36. mesiaci/ET pre tento parameter bola hodnota 243; „#“=g/l pre Apo B.						

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

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií nasledovnou 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 prvé 4 týždne a titrovaná až na 20 mg ak hladiny LDL-C boli > 3,36 mmol/l. Atorvastatín významne 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 versus kolestipol u pacientov s hypercholesterolémiou vo veku 10 – 18 rokov ukázala, že atorvastatín (N = 25) spôsobil významné zníženie LDL-C v 26. týždni (p < 0,05) v porovnaní s kolestipolom (N = 31).

Štúdia paliatívneho použitia 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 lieková agentúra upustila od povinnosti dodania výsledkov štúdií s atorvastatínom u detí vo veku od 0 do 6 rokov pri liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie a u detí od 0 do 18 rokov pri liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2, informácie pre pediatrické použitie).

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 vďaka príspevku aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečňových 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 klirens.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

- Starší pacienti: 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 nezaslepenej 8-týždňovej štúdiu, v Tannerovom štádiu 1 (N = 15) a v Tannerovom štádiu ≥ 2 (N = 24) boli pediatrickí pacienti (vo veku 6 – 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovým LDL-C ≥ 4 mmol/l liečení 5 alebo 10 mg žuvacími tabletami atorvastatínu alebo 10 alebo 20 mg filmom obalenými tabletami atorvastatínu jedenkrát denne. Jedinou signifikantnou kovariáciou vo farmakokinetickom modeli populácie, ktorá dostávala atorvastatín, bola telesná hmotnosť. Klirens 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 expozícii 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 vrátane atorvastatínu v pečeni, sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje 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 možná geneticky podmienená porucha vychytávania atorvastatínu v pečeni. Možné následky na účinnosť sú neznáme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nevykazoval mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 testov *in vitro* a v 1 *in vivo* teste. Zistilo sa, že atorvastatín nebol u potkanov karcinogénny, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6- až 11-násobne vyššej AUC_{0-24h} než je dosiahnutá u ľudí pri najvyšších dávkach) ukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samičiek. V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu vplývať na vývin embrya alebo plodu. U potkanov, zajacov a psov atorvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri dávkach toxických pre matku bola pozorovaná toxicita plodu u potkanov a zajacov. Vývin mláďat potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie bolo skrátené počas expozície potkaních matiek vysokým dávkam atorvastatínu. U potkanov bol zaznamenaný prechod liečiva placentou. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú 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

mikrokryštalická celulóza
uhlíčitán sodný
maltóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza (E464)
hydroxypropylcelulóza
trietyl-citrát (E1505)
polysorbát 80
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo-hliníkové blistre.

Atorvastatín Teva Pharma sa dodáva vo veľkostiach balenia po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 alebo 200 tabliet.

Polyetylénová fľaša s vysokou hustotou s polypropylénovým viečkom vybaveným priehradkou na vysušovadlo.

Atorvastatin Teva Pharma sa dodáva vo veľkostiach balenia po 50, 100 tabliet a ako dvojbalenie obsahujúce 100 tabliet (2 fľaše po 50 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Atorvastatin Teva Pharma 10 mg: 31/0475/10-S
Atorvastatin Teva Pharma 20 mg: 31/0476/10-S
Atorvastatin Teva Pharma 40 mg: 31/0477/10-S
Atorvastatin Teva Pharma 80 mg: 31/0478/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023