

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta Calipry 10 mg obsahuje 45,82 mg laktózy.

Každá filmom obalená tableta Calipry 20 mg obsahuje 91,63 mg laktózy.

Každá filmom obalená tableta Calipry 40 mg obsahuje 183,26 mg laktózy.

Každá filmom obalená tableta Calipry 80 mg obsahuje 366,53 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

10 mg: Calipra filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé s deliacou ryhou na jednej strane a s označením 10 na druhej strane. Tableta má veľkosť približne 7 mm.

20 mg: Calipra filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé s deliacou ryhou na jednej strane a s označením 20 na druhej strane. Tableta má veľkosť približne 9 mm.

40 mg: Calipra filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé s deliacou ryhou na jednej strane a s označením 40 na druhej strane. Tableta má veľkosť približne 11 mm.

80 mg: Calipra filmom obalené tablety sú biele, oválne, obojstranne vypuklé s deliacou ryhou na jednej strane a s označením 80 na druhej strane. Tableta má veľkosť približne 20 mm x 8 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Calipra sa používa ako doplnková liečba k diéte na zníženie zvýšenej hladiny celkového cholesterolu (celkový-C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a hladiny triglyceridov u dospelých,

dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov alebo starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa a typu IIb klasifikácie podľa Fredricksona), pokiaľ odpoveď na diétu a iné nefarmakologické opatrenia nie je dostatočná.

Calipra sa tiež používa na zníženie celkového-C a LDL-C u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnková liečba k iným liečbam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza) alebo ak takéto liečby nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov, u ktorých sa predpokladá, že sa u nich vyskytuje vysoké riziko pre vznik prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnková liečba k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacientovi sa má pred začiatkom liečby Caliprou nariadiť štandardná diéta na zníženie hladiny cholesterolu a v tejto diéte sa má počas liečby Caliprou pokračovať.

Dávka sa má individuálne nastaviť podľa východiskových hladín LDL-C, cieľa liečby a odpovede pacienta.

Zvyčajná začiatková dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávky sa má vykonávať v intervaloch 4 alebo viac týždňov. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka Calipry 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutická odpoveď je zjavná do 2 týždňov a maximálna terapeutická odpoveď sa zvyčajne dosahuje do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej liečbe trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu Caliprou 10 mg denne. Dávky sa majú individuálne nastaviť a upravovať každé 4 týždne na 40 mg denne. Potom sa môže dávka buď zvýšiť na maximálne 80 mg denne alebo sa môže sekvestrant žlčovej kyseliny kombinovať so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

K dispozícii sú len 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 doplnková liečba k ďalším liečbam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza) alebo ak takéto liečby nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

V skúšaníach primárnej prevencie bola dávka 10mg/deň. Aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu podľa súčasných odporúčaní, môžu byť potrebné vyššie dávky.

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, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Calipra sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s aktívnym ochorením pečene je Calipra kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Staršie osoby

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov, ktorí užívajú odporúčané dávky, sú porovnateľné s účinnosťou a bezpečnosťou, ktoré sa pozorovali vo všeobecnej populácii.

Pediatrická populácia

Hypercholesterolémia:

Použitie u detí a dospievajúcich má vykonať len lekár so skúsenosťami s liečbou hyperlipidémie u detí a dospievajúcich a pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať, aby sa zhodnotil pokrok v liečbe.

Odporúčaná začiatková dávka atorvastatínu u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 rokov a starších je 10 mg denne (pozri časť 5.1). Dávku je možné zvýšiť na 80 mg denne v závislosti od odpovede a znášanlivosti. Dávky je potrebné prispôsobiť individuálnym potrebám podľa odporúčaného cieľa liečby. Dávku upravujte v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch. Titráciu dávky na 80 mg denne podporujú údaje zo štúdií u dospelých a obmedzené klinické údaje zo štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 až 10 rokov získané z otvorených štúdií sú obmedzené. Atorvastatín sa na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov nepoužíva. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné poskytnúť odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Pre túto populáciu pacientov môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Calipra je kontraindikovaná u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s aktívnym ochorením pečene alebo s neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami hladín sérových transamináz, ktoré presahujú 3-násobok hornej hranice normálu;
- liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom;
- počas gravidity, počas dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Vyšetrenia činnosti pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a pravidelne potom. U pacientov, u ktorých sa objavia akékoľvek znaky alebo príznaky naznačujúce poškodenie pečene, sa majú vykonať vyšetrenia činnosti pečene. Pacienti, u ktorých sa objavia zvýšené hladiny transamináz, sa musia sledovať až dovtedy, kým sa abnormálna hodnota (abnormálne hodnoty) opäť neupraví. Ak by zvýšenie hladín transamináz väčšie ako 3-násobok hornej hranice normálu (HHN) pretrvávalo, odporúča sa zníženie dávky alebo ukončenie liečby atorvastatínom (pozri časť 4.8).

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

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

V post-hoc analýze subtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez koronárnej choroby srdca (KCHS), ktorí v nedávnej minulosti prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), bol výskyt hemoragickej cievnej mozgovej príhody u pacientov s 80 mg atorvastatínu na

začiatku vyšší v porovnaní s placebom. Zvýšené riziko sa zaznamenalo najmä u pacientov s predchádzajúcou hemoragickou cievnu mozgovou príhodou alebo lakunárnym infarktom pred zaradením do štúdie. Pre pacientov s predchádzajúcou hemoragickou cievnu mozgovou príhodou alebo lakunárnym infarktom nie je pomer rizík a prínosov 80 mg atorvastatínu úplne jasný a pred začiatkom liečby sa má starostlivo zvážiť potenciálne riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

Myasténia

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

Účinky na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibitory HMG-CoA-reduktázy, môže mať v zriedkavých prípadoch vplyv na kostrové svalstvo a môže spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré môžu ďalej prerásť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hladín kreatínkinázy (CK) (> 10-násobok HHN), 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 predispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu. Pred začiatkom liečby statínom sa má odmerať hladina CK v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek
- hypotyreóza
- vrodené poruchy svalov v osobnej alebo v rodinnej anamnéze
- pozitívna anamnéza výskytu svalovej toxicity pri statíne alebo fibráte
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo konzumácie veľkých množstiev alkoholu
- u starších osôb (vek > 70 rokov) sa má zvážiť nutnosť takéhoto merania na základe prítomnosti iných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy
- situácie, kedy sa môže objaviť zvýšenie plazmatických hladín ako napr. interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné populácie pacientov vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2).

V takýchto prípadoch sa má zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie.

Ak sú hladiny CK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-násobok HHN), liečba sa nemá začať.

Meranie hladiny kreatínkinázy

Hladina kreatínkinázy (CK) sa nemá merať po namáhavom cvičení alebo ak je prítomná akákoľvek iná možná príčina zvýšenia CK, pretože to sťažuje interpretáciu hodnoty. Ak sú hladiny CK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-násobok HHN), musia sa hladiny opätovne odmerať o 5 až 7 dní neskôr, aby sa výsledky potvrdili.

Počas liečby

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak je sprevádzaná celkovým pocitom nepohodlia alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky objavia počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa u neho vyšetriť hladiny CK. Ak sa zistí, že tieto hladiny sú signifikantne zvýšené (> 5-násobok HHN), liečba sa má ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenný diskomfort, dokonca aj keď sú hladiny CK zvýšené na \leq 5-násobok HHN, má sa zvážiť prerušenie liečby.

- Ak príznaky ustúpia a hladiny CK sa vrátia k normálu, potom sa môže zväziť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom v najnižšej dávke a s pozorným sledovaním.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak sa objaví klinicky významné zvýšenie hladín CK (> 10-násobok HHN) alebo ak sa diagnostikuje rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na rabdomyolýzu.

Súbežná liečba s inými liekmi

Riziko rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru a pod.). Riziko vzniku myopatie sa môže tiež zvýšiť súbežným používaním gemfibrozilu a iných fibrátov, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, majú sa namiesto týchto liekov zväziť alternatívne (neinteragujúce) liečby.

V prípadoch, kedy je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zväziť pomer prínosu a rizika súbežnej liečby. Ak pacienti užívajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu. Navyše, v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zväziť nižšia začiatočná dávka atorvastatínu a odporúča sa vhodné klinické sledovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo do 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa používanie systémovej kyseliny fusidovej považuje za nevyhnutné, je potrebné prerušiť statínovú liečbu počas celého trvania liečby kyselinou fusidovou. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) u pacientov, ktorí dostávali kyselinu fusidovú v kombinácii so statínmi (pozri časť 4.5). Pacientovi treba odporučiť, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, ak sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

So statínovou liečbou je možné opäť začať sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, keď je potrebné predĺžené podávanie systémovej kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, súbežné podávanie Calipry a kyseliny fusidovej sa má posudzovať len individuálne od prípadu k prípadu a má prebiehať pod podrobným lekárskeym dohľadom.

Pediatrická populácia

Počas 3-ročnej štúdie nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na rast a sexuálne dospievanie na základe hodnotenia celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a hmotnosti (pozri časť 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri niektorých statínoch sa hlásili výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.8). Znaky prítomnosti ochorenia môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, úbytok telesnej hmotnosti a horúčka). Ak sa predpokladá, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínom sa má prerušiť.

Diabetes mellitus

Určitý dôkaz naznačuje, že statíny ako skupina, zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom pre vznik diabetes mellitus v budúcnosti, môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, kedy je potrebná štandardná liečba diabetu. Toto riziko je však prevážené znížením vaskulárneho rizika pri statínoch, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínom. Pacienti s výskytom rizika (hladiny glukózy 5,6 až 6,9 mmol/l nalačno, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) sa majú klinicky aj biochemicky sledovať v súlade s národnými odporúčaniami.

Pomocné látky

Calipra 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 1 dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinnok 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 žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú CYP3A4 alebo transportné proteíny, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a k zvýšenému riziku pre vznik myopatie. Riziko sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál pre vyvolanie myopatie, ako fibráty a ezetimib (pozri časť 4.3 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Preukázalo sa, že silné inhibitory CYP3A4 vedú k značnému zvýšeniu koncentrácií atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a osobitné informácie nižšie). Ak je to možné, má sa predísť súbežnému podávaniu silných inhibitorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibitory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru a pod.). V prípadoch, kedy súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom nie je možné zabrániť, majú sa zväziť nižšie začiatkové dávky a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa vhodné klinické sledovanie pacienta (pozri tabuľku 1).

Stredne silné inhibitory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu (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 sledovanie týchto pacientov. Primerané klinické sledovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítormi alebo po úprave dávky inhibítora.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A (napr. efavirenz, rifampicín, ľubovník bodkovaný) môže viesť k variabilným poklesom 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. Účinnok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy a ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti musia byť starostlivo sledovaní z hľadiska účinnosti.

Inhibitory transportérov

Inhibitory transportných proteínov môžu zvyšovať systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú inhibitory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t.j. OATP1B1/1B3, P-gp, a BCRP čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície

vychytávania transportérov hepatocytmi na expozíciu atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické sledovanie 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 udalosťami týkajúcimi sa svalov vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pri súbežnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti sa majú vhodne sledovať (pozri časť 4.4).

Ezetimib

Použitie ezetimibu samotného je spojené s udalosťami týkajúcimi sa svalov vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa môže preto pri súbežnom použití ezetimibu a atorvastatínu zvýšiť. Odporúča sa vhodné klinické sledovanie týchto pacientov.

Kolestipol

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

Kyselina fusidová

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy môže byť zvýšené pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej a statínov. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická alebo farmakokinetická, alebo oboje) nie je zatiaľ známy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých úmrtí) u pacientov, ktorí dostávali túto kombináciu.

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

Kolchicín

Interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom neboli vykonané, boli však hlásené prípady myopatie pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolchicínu. Pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom je potrebná opatrnosť.

Účinok atorvastatínu na súbežne podávané lieky

Digoxín

Pri súbežnom podávaní opakovaných dávok digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu. Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite sledovať.

Perorálne kontraceptíva

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

Warfarín

V klinickej štúdiu u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú liečbu warfarínom, súbežné užívanie atorvastatínu 80 mg denne s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času o približne 1,7 sekundy, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť znormalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulačnú sa protrombínový čas musí stanoviť pred začatím liečby atorvastatínom a dostatočne často počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej signifikantnej zmene protrombínového času. Hneď ako je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulačnú. 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 antikoagulancia.

Pediatrická populácia

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

Liekové interakcie

Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a režim dávkovania	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Zmena v AUC ^{&}	Klinické odporúčanie [#]
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, kedy súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, neprekročte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
telaprevir 750 mg každých 8 hodín, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
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).
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kedy súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 20 mg, sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 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, kedy súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 40 mg, sa odporúča klinické sledovanie týchto
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	
itrakonazol 200 mg	40 mg SD	3,3	sledovanie týchto

OD, 4 dni			pacientov.
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
elbasvir 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčanie.
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 sledovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
amlodipín 10 mg, jednorazová dávka	80 mg, SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčanie.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčanie.
kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčanie.
antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčanie.
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčanie.

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 sledovaním.
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 sledovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg, SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické sledovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg pri súbežnom podávaní s boceprevirom.

& Predstavuje pomer medzi liečbami (súbežným podávaním lieku a atorvastatínu v porovnaní s liečbou samotným atorvastatínom).

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 (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

** Pomer na základe jednej vzorky odobranej 8 – 16 hodín po dávke.

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 režimy dávkovania	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 sledovaní.
40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - noretisterón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žiadne osobitné odporúčanie.
80 mg OD počas 15 dní	* fenazón, 600 mg, SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčanie.

Atorvastatín a režimy dávkovania	Súbežne podávaný liek		
	Liek/Dávka (mg)	Pomer AUC ^{&}	Klinické odporúčanie
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčanie.

[&] Predstavuje pomer medzi liečbami (súbežným podávaním lieku a atorvastatínu v porovnaní s liečbou samotným atorvastatínom).

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Calipra je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. U gravidných žien sa nevykonali žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia kongenitálnych anomálií po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom 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 Calipra nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba Caliprou 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 mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce Calipra dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

V databáze placebom kontrolovaných klinických skúšaní s atorvastatínom zo 16 066 pacientov (8 755 užívajúcich atorvastatín oproti 7 311 užívajúcich placebo) liečených počas mediánu obdobia

53 týždňov prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich reakcií 5,2 % pacientov na atorvastatín v porovnaní so 4,0 % pacientov na placebo.

Nasledovná tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií pri atorvastatíne na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlych skúseností získaných po uvedení lieku na trh.

Odhadované frekvencie výskytu nežiaducich reakcií 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 (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 telesnej hmotnosti, anorexia.

Psychické poruchy

Menej časté: nočné mory, nespavosť.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.

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

Zriedkavé: periférna neuropatia.

Neznáme: myasténia gravis

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané 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, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

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

Poruchy pečene a žľových ciest

Menej časté: hepatitída.

Zriedkavé: cholestáza.

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Zriedkavé: angioedém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Menej časté: bolesť krku, svalová únava.

Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendinopatia, 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 hrudníka, periférny edém, únava, pyrexia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne hodnoty vyšetrení činnosti pečene, zvýšená hodnota kreatínkinázy v krvi.

Menej časté: pozitívny nález bielych krviniek v moči.

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

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

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich udalostí u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov liečených atorvastatínom bol vo všeobecnosti podobný ako u pacientov liečených placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v oboch skupinách boli infekcie, bez ohľadu na hodnotenie príčiny. Počas 3-ročnej štúdie nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na rast a sexuálne dospievanie na základe hodnotenia celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a hmotnosti. Profil bezpečnosti a znášanlivosti 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 sa očakáva, že frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné ako u dospelých.

Nasledovné nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti so statínmi ako skupiny:

- sexuálne problémy
- depresia
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4).
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (hladina glukózy v krvi $\geq 5,6$ mmol/l nalačno, BMI > 30 kg/m², zvýšené hladiny triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Špecifická liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta je potrebné liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať podpornú liečbu. Majú sa vykonať vyšetrenia činnosti pečene a je potrebné sledovať sérové hladiny CK. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, neočakáva sa, že má hemodialýza význam pre zvýšenie klirensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, enzým limitujúci rýchlosť zodpovedný za 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 s nízkou hustotou (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 štúdii sledujúcej odpoveď na liečbu v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 % – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zhodujú u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým od inzulínu.

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 štúdii 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 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.

Medián zmeny v celkovom objeme aterómu vyjadrený v percentách (primárne kritérium štúdie) bol 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 (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V skupine s atorvastatínom 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 dávke 80 mg. Preto ich nie je možné extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a znášanlivosti dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Skúmanie vplyvu intenzívneho znižovania hladín lipidov na hlavné kardiovaskulárne ciele nebolo predmetom tejto štúdie. Nie je preto známy klinický význam týchto pozorovaní pre primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod.

Akútny koronárny syndróm

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

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

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní ASCOT-LLA („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“ = Anglo-škandinávске skúšanie zamerané na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby anginy pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred

definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6, periférne cieвне ochorenie, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrívaskulárnu 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).

Účinnok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna CHD 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. CHD = koronárna 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).

Účinnok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom skúšaní CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ = Skúšanie zamerané 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.

Účinnok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri CHD, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, cievná mozgová príhoda)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Cievné mozgové príhody (fatálne a nefatálne)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútne infarkt myokardu; CABG (coronary artery bypass graft) = aortokoronárny bypass; CHD = koronárna 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 (Prevenencia 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 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Priemerná hodnota LDL-C 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 80 mg znižoval riziko primárne sledovaného parametra fatálnej alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 15 % (HR 0,85; 95 % IS, 0,72 – 1,00; $p = 0,05$ alebo 0,84; 95 % IS, 0,71 – 0,99; $p = 0,03$ po úprave faktorov na začiatku sledovania) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

U detí a dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C ≥ 4 mmol/l sa uskutočnila 8 týždňov trvajúca otvorená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu.

Zaradených bolo celkovo 39 detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku 6 až 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku 10 až 17 rokov a v Tannerovom štádiu ≥ 2 .

V skupine A bola začiatková dávka atorvastatínu 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet a v skupine B 10 mg atorvastatínu denne vo forme tabliet. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak pacient nedosiahol v 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.

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 tri roky. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenú HeFH a východiskovú hladinu LDL-C \geq 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). Začiatková dávka atorvastatínu (raz denne) bola 5 mg (žuvacia tableta) u detí mladších ako 10 rokov. U detí vo veku 10 rokov a starších bola začiatková 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 dospelých 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.

Časový bod	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Východisková 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 pokračujúcej otvorenej 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 dospelých 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 %.

Dlhotrvajúca účinnosť liečby atorvastatínom v detstve za účelom zníženia morbidity 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 familiárnej hypercholesterolémie u detí a dospelých do 18 rokov, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2 – Použitie v pediatickej populácii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa objavujú do 1 až 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť z filmom obalených tabliet s obsahom atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 % – 99 %. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémová dostupnosť inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť sa pripisuje pre-systémovému klírensu v sliznici gastrointestinálneho traktu a/alebo metabolizmu pri prvom prechode pečeňou.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne produkty beta oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. Inhibícia HMG-CoA-reduktázy prostredníctvom orto- a parahydroxylových metabolitov *in vitro* je ekvivalentná inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po metabolizme v pečeni a mimo pečene. Nezdá sa však, že by atorvastatín prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou.

Priemerný plazmatický polčas eliminácie atorvastatínu je u ľudí približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 20 až 30 hodín kvôli prispievaniu aktívnych metabolitov. Atorvastatín je substrátom pečenečných transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby: plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších jedincov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami, ktoré sa pozorovali v populáciách mladších pacientov.

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

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

Porucha funkcie obličiek: ochorenie obličiek nemá žiadny 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 (približne 16-násobne v C_{max} a približne 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým ochorením pečene z dôvodu požívania alkoholu (Childovo-Pughovo skóre B).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v sérii 4 testov *in vitro* a v 1 skúške *in vivo*. Nezistilo sa, že by bol atorvastatín karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k dosiahnutiu 6 – 11-násobnej $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc.

Z experimentálnych štúdií u zvierat existuje dôkaz, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Atorvastatín nemal u potkanov, králikov a psov žiadne účinky na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri maternotoxických dávkach sa pozorovala fetálna toxicita u potkanov a králikov.

Vývoj mláďat potkana bol spomalený a postnatálne prežívanie sa počas expozície vysokým dávkam atorvastatínu u samíc znížilo. U potkanov existuje dôkaz o prestupe placentou. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy/mikrokryštalická celulóza
uhličitan vápenatý
kopovidón VA 64
krosvidón typ B
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
bezvodý koloidný oxid kremičitý
mastenec
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
oxid titaničitý E 171
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Calipra filmom obalené tablety sú balené do blistrových obalov z PVC/TE/PVdC/s tvrdenou hliníkovou fóliou, ktoré sa potom balia do škatúl.

Tablety sa dodávajú v baleniach po 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (A)

Calipra 10 mg: 31/0445/12-S

Calipra 20 mg: 31/0446/12-S

Calipra 40 mg: 31/0447/12-S

Calipra 80 mg: 31/0448/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. mája 2018

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

08/2023