

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AMICOR 10 mg
AMICOR 20 mg
AMICOR 40 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

AMICOR 10 mg: biele, oválne bikonvexné filmom obalené tablety s označením „10“ na jednej strane a „A“ na druhej strane.

AMICOR 20 mg: biele, oválne bikonvexné filmom obalené tablety s označením „20“ na jednej strane a „A“ na druhej strane.

AMICOR 40 mg: biele, oválne bikonvexné filmom obalené tablety s označením „40“ na jednej strane a „A“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

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

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

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov s očakávaným vysokým rizikom prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave iných rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

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

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu dávkou 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať sekvestrant žlčových kyselín v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

K dispozícii sú iba obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

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

Prevenencia 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, spolu s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

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

Použitie u starších pacientov

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

Pediatrická populácia

Hypercholesterolémia

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

Pre pacientov vo veku 10 rokov a viac sa odporúča začať dávkou 10 mg atorvastatínu denne a titrovať do 20 mg denne. Titrácia sa má u pediatrických pacientov uskutočňovať podľa individuálnej odpovede na liečbu a tolerancie. Informácie o bezpečnosti u pediatrických pacientov liečených dávkou vyššou ako 20 mg zodpovedajúcou asi 0,5 mg/kg sú obmedzené.

Skúsenosti s použitím u detí vo veku 6 – 10 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.1). Atorvastatín nie je indikovaný na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov.

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

AMICOR je kontraindikovaný u pacientov:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek náznaky alebo symptómy poruchy funkcie pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormálnizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu liekom AMICOR ukončiť (pozri časť 4.8).

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

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s rizikom vzniku diabetu, môžu vyvolať hyperglykémiu, ktorá už vyžaduje diabetologickú starostlivosť. Toto riziko však neprevažuje nad prínosom liečby statínmi – redukcia kardiovaskulárneho rizika a nie je preto dôvodom na ukončenie liečby statínmi. Pacienti so zvýšeným rizikom pre vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšenie triglyceridov v krvi, hypertenzia) majú byť klinicky a biochemicky monitorovaní v súlade s národnými odporúčaniami.

Vplyv na kostrové svalstvo

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

Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom

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.

Pred liečbou

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

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

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

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

Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

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

Počas liečby

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

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

Súbežná liečba s inými liekmi

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

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

Súbežné použitie atorvastatínu a kyseliny fusidovej sa neodporúča, preto sa môže počas liečby kyselinou fusidovou zvážiť dočasné prerušenie liečby atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť z hľadiska vývoja nebola u pediatrickej populácie stanovená (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre proteín multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časť 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Bolo dokázané, že silné inhibitory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a nižšie uvedené osobitné informácie). Súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir)) a inhibítorov HIV proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď. sa má, pokiaľ je to možné, vyhnúť. V prípadoch, kedy sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom nedá vyhnúť, má sa zvážiť nižšia začiatková a maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri tabuľku 1).

Stredne silné inhibitory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť koncentrácie atorvastatínu v plazme (pozri tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodarón ako aj verapamil inhibujú aktivitu CYP3A4 a ich súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínu. Preto sa pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zvážiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky inhibítora.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom sa odporúča vďaka duálnemu mechanizmu interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania transportéra OATP1B1 hepatocytom), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní

rifampicínu bolo spojené so signifikantným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy a ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti.

Inhibítory transportérov

Inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na koncentrácie atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

Gemfibrozil/fibráty

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

Ezetimib

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

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (asi o 25 %) pri súbežnom užívaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolestipolom než pri podávaní každého lieku samostatne.

Kyselina fusidová

Interakčné štúdie s atorvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Ako v prípade iných statínov, boli po uvedení na trh v rámci skúseností so súbežným podávaním atorvastatínu a kyseliny fusidovej hlásené účinky na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a môže byť vhodné aj dočasné prerušenie liečby atorvastatínom.

Vplyv atorvastatínu na súbežne podávané lieky

Digoxín

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

Perorálne kontraceptíva

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

Warfarín

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

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer 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 prípade, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, neprekročte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 20 mg, sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. – 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. – 18. deň, 30 min. po dávke atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	
darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 40 mg, sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	
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).
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.
grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg SD	1,37	Súbežný príjem veľkých množstiev grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa neodporúča.
diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg SD	1,51	Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávky diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC ^{&}	Klinické odporúčanie [#]
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
amlodipín 10 mg, SD	80 mg SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčania.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčania.
kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčania.
antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčania.
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčania.
rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne)	40 mg SD	1,12	Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním.
rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg SD	0,20	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg SD	1,35	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi boceprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.

[&]Predstavuje pomer liečby (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín v porovnaní so 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 zložiek (atorvastatínu a metabolitov).

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (bis in die) = dvakrát denne; TID (three times daily) = trikrát denne, QID (quater in die) = štyrikrát denne

**Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8 – 16 hodín po dávke.

Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Atorvastatín a dávkovacia schéma	Súbežne podávaný liek		
	Liek/Dávka (mg)	Pomer AUC ^{&}	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.
40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace		Žiadne osobitné odporúčania.

	- noretindrón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	
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 v porovnaní so samotným atorvastatínom).

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

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

Pediatrická populácia

Štúdie na liekové interakcie boli uskutočnené len u dospelých. Rozsah vzájomného pôsobenia v detskej populácii nie je známy. Vyššie uvedené interakcie u dospelých a varovania v bode 4.4 by mali byť zohľadnené aj pre detskú populáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

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

Gravidita

AMICOR je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia kongenitálnych anomálií po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liečba matky s atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať iba malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa AMICOR nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba liekom AMICOR 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 ako v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce AMICOR dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií atorvastatínu podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými skúsenosťami získanými po uvedení lieku na trh.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich reakcií boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$) a 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 na hmotnosti, anorexia

Psychické poruchy

Menej časté: nočná mora, nespavosť

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

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

Zriedkavé: periférna neuropatia

Neznáme: myasténia gravis

Poruchy oka

Menej časté: zahmlené videnie

Zriedkavé: porucha 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 žlčových ciest

Menej časté: hepatitída

Zriedkavé: cholestáza

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: žihľavka, kožná vyrážka, pruritus, alopecia

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Menej časté: bolesť krku, svalová únava

Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou

Veľmi zriedkavé: syndróm podobný lupusu

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

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

Menej časté: pozitívny nález bielych krviniek v moči

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

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

Pediatrická populácia

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti u 249 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov malo < 6 rokov, 14 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 9 rokov a 228 pacientov bolo vo veku 10 až 17 rokov.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy, zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy v krvi

Na základe dostupných údajov sa očakáva, že frekvencia, druh a závažnosť nežiaducej reakcie u detí budú rovnaké ako u dospelých. V súčasnosti sú obmedzené skúsenosti týkajúce sa dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich.

Skupinové účinky:

- sexuálne problémy
- depresia

- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)
- Diabetes mellitus: frekvencia výskytu bude závisieť od prítomnosti alebo absencie rizikových faktorov (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšenie triglyceridov v krvi, 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 liekom AMICOR nie je známa. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, má byť pacient liečený symptomaticky a v prípade potreby použiť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečenné testy a treba monitorovať hodnoty CK v krvnom sére. Atorvastatín sa silno viaže na plazmatické bielkoviny, a preto sa neočakáva, že hemodialýza významne zvýši klírens atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňov trvajúcej otvorenej 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 tejto randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdií bol IVUS vykonaný na začiatku („baseline“) a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

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

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania („baseline“) 3,89 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 nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

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

Akútny koronárny syndróm

V štúdií MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3 086 pacientov (atorvastatín n = 1 538; placebo n = 1 548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou 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 angína pectoris s prejavmi ischémie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischémie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

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

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“ = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov

bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny 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 ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6 , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

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).

Účinnosť atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

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

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

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

Účinnosť atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzovať v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, placebo kontrolovanej štúdiu 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 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 = 1428) alebo placebo (n = 1410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinnosť atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angína pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

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

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

Rekurentná cievna mozgová príhoda

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

80 mg atorvastatínu znižovalo 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 placebo. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) s placebo.

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 placebo.

- 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 placebo; 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 placebo; 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 placebo; 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 placebo; 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) s placebo.

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 placebo.

Pediatrická populácia

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov
8-týždňová otvorená štúdia zameraná na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu sa uskutočnila u detí a dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovým LDL-C ≥ 4 mmol/l. Spolu sa zúčastnilo 39 detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov. V skupine A bolo 15 detí vo veku 6 – 12 rokov v Tannerovom štádiu I. Skupina B pozostávala z 24 detí vo veku 10 – 17 rokov v Tannerovom štádiu ≥ 2 .

Počiatočná dávka atorvastatínu bola 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet pre skupinu A a 10 mg denne vo forme tabliet pre skupinu B. Dávku atorvastatínu bolo možné zdvojnásobiť, ak osoba nedosiahla cieľnú hodnotu LDL-C $< 3,35$ mmol/l v 4. týždni a ak bol atorvastatín dobre tolerovaný.

Priemerné hodnoty pre LDL-C, TC, VLDL-C a ApoD boli znížené do druhého týždňa u všetkých účastníkov klinického skúšania. U účastníkov, ktorých dávka bola zdvojnásobená, ďalšie zníženia boli pozorované už od 2. týždňa, pri prvom hodnotení po zvýšení dávky. Priemerné percentuálne poklesy v lipidových parametroch boli podobné pre obidve skupiny nezávisle od toho či účastníci ostali na svojej iniciačnej dávke alebo im táto dávka bola zdvojnásobená. V 8 týždni priemerne bola percentuálna zmena oproti východisku LDL-C a TC bola približne 40 % pre LDL-C a 30 % pre TC počas doby sledovania.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov veku od 10 do 17 rokov

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s nasledujúcou otvorenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchálnych dievčat vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (FH) alebo závažnou hypercholesterolémiou randomizovaných na atorvastatín (n = 140) alebo placebo (n = 47) počas 26 týždňov a následne všetci dostávali atorvastatín počas ďalších 26 týždňov. Dávka atorvastatínu (jedenkrát denne) bola 10 mg denne počas prvých 4 týždňov a potom sa titrovala na 20 mg, ak hladina LDL cholesterolu bola > 3,36 mmol/l. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy atorvastatín výrazne znížil plazmatické hladiny celkového C, LDL-C, triglyceridov a apolipoproteínu B. Priemerná dosiahnutá hodnota LDL cholesterolu počas 26-týždňovej, dvojito zaslepenej fázy v skupine s atorvastatínom bola 3,38 mmol/l (rozpätie: 1,81 – 6,26 mmol/l) v porovnaní s 5,91 mmol/l (rozpätie: 3,93 – 9,96 mmol/l) v placebom kontrolovanej skupine.

Ďalšia pediatrická štúdia porovnávajúca atorvastatín s kolestipolom u pacientov s hypercholesterolémiou vo veku 10 – 18 rokov preukázala, že v 26. týždni atorvastatín (n = 25) spôsobil výrazný pokles 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 závažnou 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 %.

Dlhodobá účinnosť liečby atorvastatínom v detstve na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa nepotvrdila.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Atorvastatín je substrátom 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 proteín multiliekovej rezistencie 1 (MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia:

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

Deti a dospievajúci:

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 klírensu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Konzistentné poklesy hladín LDL-C a TC sa pozorovali v celom rozsahu expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

Pohlavie:

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

Renálna insuficiencia:

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

Pečňová insuficiencia:

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u C_{max} a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým ochorením pečene z dôvodu požívania alkoholu („Child-Pugh 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 genotypového variantu (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 súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* skúške. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6 – 11-násobku AUC_{0-24h} dosiahnutému u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc.

Na základe experimentálnych štúdií na zvieratách bolo dokázané, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvňovať vývin embryí alebo plodov. U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiaden účinok na fertilitu a nebol teratogénny, u potkanov a králikov sa však pozorovala fetálna toxicita pri toxických dávkach pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný transfer cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
uhličitan sodný bezvodý
povidón
metionín
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza 6cP
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 6000
mastenec

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (Al/Al).

Liekovka (HDPE) uzatvorená odlamovacím (snap-on) viečkom (LDPE) s prstencom indikujúcim neporušenosť balenia a vysúšadlom (silikagél).

Veľkosti balenia

Blistre:

AMICOR 10 mg filmom obalené tablety: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabliet.

AMICOR 20 mg filmom obalené tablety: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabliet.

AMICOR 40 mg filmom obalené tablety: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabliet.

Liekovky:

AMICOR 10 mg filmom obalených tabliet: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabliet.

AMICOR 20 mg filmom obalených tabliet: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabliet.

AMICOR 40 mg filmom obalených tabliet: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné 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

MEDOCHEMIE Ltd.
Constantinoupoleos Str. 1-10
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

AMICOR 10 mg: 31/0054/11-S

AMICOR 20 mg: 31/0055/11-S

AMICOR 40 mg: 31/0056/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. januára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. februára 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023