

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atoris 30 mg potahované tablety  
Atoris 60 mg potahované tablety  
Atoris 80 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Atoris 30 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 30 mg ve formě atorvastatinum calcicum.

#### Atoris 60 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 60 mg ve formě atorvastatinum calcicum.

#### Atoris 80 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg ve formě atorvastatinum calcicum.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

	30mg tableta	60mg tableta	80mg tableta
Laktosa	167,35 mg	334,72 mg	446,29 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Atoris 30: bílé, kulaté, lehce konvexní, potahované tablety se zkosenými hranami

Atoris 60: bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety

Atoris 80: bílé, bikonvexní, potahované tablety tvaru tobolky

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypercholesterolemie

Atoris je indikován se souběžně navrhovanou dietou ke snížení zvýšeného celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s primární hypercholesterolemií včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo se smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksona), pokud dieta a jiné nefarmakologické možnosti nevedly k dostatečnému účinku.

Atoris je též indikován ke snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospělých s homozygotní familiární hypercholesterolemií, jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.

##### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody (viz bod 5.1), jako doplněk při úpravách dalších rizikových faktorů.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Před zahájením léčby přípravkem Atoris má mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který má dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem Atoris.

Úprava dávkování následuje individuálně podle výchozích výsledků LDL-cholesterolu, v porovnání s cílovými hladinami LDL-cholesterolu a podle reakce pacienta na léčbu.

Běžně se léčba zahajuje dávkou 10 mg atorvastatinu 1× denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů a déle. Maximální dávka je 80 mg 1× denně.

### Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku Atoris 1× denně dostačující. Terapeutický účinek se objeví zpravidla za 2 týdny a maximální terapeutický efekt bývá zpravidla dosažen za 4 týdny. Účinek je při dlouhodobé terapii stálý.

### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

Léčba se zahajuje přípravkem Atoris 10 mg denně. Další úprava dávkování je pak individuální a úpravy dávkování mají být prováděny po 4 týdnech až do dávky 40 mg atorvastatinu denně. Poté může být dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně nebo se může kombinovat sekvestrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu 1× denně.

### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Pouze omezená data jsou k dispozici (viz bod 5.1).

U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií je dávkování atorvastatinu 10–80 mg denně (viz bod 5.1). Atorvastatin se má podávat jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.

### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

V primárně preventivních studiích byla použita dávka 10 mg denně. Pro dosažení cílových hladin (LDL-) cholesterolu v souladu se současnými doporučeními může být nutné použití vyšších dávek.

### Porucha funkce ledvin

Není nutné dávkování upravovat (viz bod 4.4).

### Porucha funkce jater

Přípravek Atoris má být u pacientů s poruchou funkce jater užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Atoris je u pacientů s onemocněním jater v aktivním stavu kontraindikován (viz bod 4.3).

### Dávkování u starších pacientů

Účinnost a snášenlivost je u pacientů starších 70 let při doporučeném dávkování srovnatelná s ostatní populací.

### Dávkování u dětí

#### *Hypercholesterolemie:*

O podávání dětem má rozhodnout a léčbu sledovat pouze specialista se zkušenostmi v léčbě hyperlipidemie u dětí, pacienti musejí být pravidelně kontrolováni a jejich odpověď na léčbu musí být pravidelně vyhodnocována.

U pacientů ve věku 10 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je doporučena zahajovací dávka atorvastatinu 10 mg denně (viz bod 5.1). Dávku lze zvýšit na 80 mg denně podle

odpovědi a snášenlivosti. Dávka přípravku má být zvolena individuálně na základě doporučeného cíle léčby. Úpravy je třeba provádět s odstupem 4 týdnů nebo delším. Titrace dávky na 80 mg denně je podporována údaji ze studií u dospělých pacientů a omezenými klinickými údaji ze studií u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemii (viz body 4.8 a 5.1).

K dispozici jsou pouze omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti u dětí s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 6 až 10 let odvozené z otevřených studií. Atorvastatin není k léčbě pacientů mladších 10 let indikován. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Jiné farmaceutické formy/síly mohou být pro tuto populaci pacientů vhodnější.

#### *Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky*

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Použití atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

#### Způsob podání

Atoris je určen pro perorální podání. Každá denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou a může být užívána kdykoliv během dne, s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Atoris je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot;
- v těhotenství, v období kojení, a u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6);
- léčených antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Porucha funkce jater

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy poruchy funkce jater, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být sledováni až do doby než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz (ULN), doporučuje se dávku přípravku Atoris snížit nebo léčbu vysadit (viz 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, mají být léčeni přípravkem Atoris s opatrností.

#### Prevence cévní mozkové příhody agresivním snížením hladiny cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů bez ischemické choroby srdeční (ICHs), kteří nedávno prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) byl vyšší výskyt hemoragické CMP u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Zvýšené riziko platí zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP nebo lakunární infarkt před vstupem do studie. Pro pacienty s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem v anamnéze není poměr riziko-přínos při užívání atorvastatinu 80 mg zcela jasný a před zahájením léčby

má být pečlivě zvaženo potenciální riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

#### Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy - potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CK) (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémií a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Atoris musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

#### Před zahájením léčby

Atorvastatin je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu CK v následujících případech:

- porucha funkce ledvin;
- hypotyreóza;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění;
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze;
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu;
- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rhabdomyolýzu.
- situace, kdy se může vyskytnout zvýšení hladin v plazmě, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a speciální populace včetně genetické subpopulace (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s přínosem léčby a je doporučeno klinické monitorování.

Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5× ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

#### Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) nemá být stanovována po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK - toto ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5× ULN) oproti normálním hodnotám, mají být pro potvrzení výsledků opakovány během dalších 5–7 dnů.

#### Během léčby

- Pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázena malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba pacientovi změřit hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5× ULN), je třeba léčbu přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou nižší než  $\leq 5 \times$  ULN.
- Jsou-li symptomy odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10× ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rhabdomyolýza.

#### Souběžné podávání s ostatními léčivými přípravky

Riziko rhabdomyolýzy se zvyšuje, jestliže se atorvastatin podává souběžně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou potentní inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibitory HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko

myopatie se také může zvýšit při souběžném podávání gemfibrozilu a jiných derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (např. bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erytromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, mají být namísto těchto léčivých přípravků zváženy alternativní (ne-interaktivní) typy léčby.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinínázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny, pozitivitou protilátek proti HMG-CoA a zlepšením po podání imunosupresiv.

V případech, kdy je souběžné podávání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem nezbytné, má být pečlivě zvážena poměr riziko/přínos souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léčivé přípravky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jsou doporučeny nižší maximální dávky atorvastatinu. Navíc, v případě silných inhibitorů CYP3A4 má být zvážena nižší počáteční dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Atoris se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících souběžně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání přípravku Atoris a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

#### Pediatrické použití

V 3leté studii nebyl na základě hodnocení celkového zrání a vývoje, hodnocení Tannerovy stupnice a měření tělesné výšky a hmotnosti pozorován žádný klinicky významný účinek na růst a pohlavní dozrávání (viz bod 4.8).

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

#### **Přípravek Atoris obsahuje laktosu a sodík.**

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Souběžné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko se může zvýšit také při souběžném podávání atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mají schopnost vyvolat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib (viz bod 4.4).

### Inhibitory CYP3A4

U silných inhibitorů CYP3A4 se ukázalo, že vedou k výraznému zvýšení koncentrací atorvastatinu (viz Tabulka 1 a informace pod ní). Pokud je to možné, je třeba se vyhnout souběžnému podání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telitromycinu, klaritromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitorů HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atd.). V případech, kdy se nelze vyhnout souběžnému podání těchto léků s atorvastatinem, je třeba zvážit použití nižších počátečních i maximálních dávek atorvastatinu a doporučuje se odpovídající klinické sledování pacienta (viz Tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické hladiny atorvastatinu (viz Tabulka 1). Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno při užití erytromycinu v kombinaci se statiny. Interakční studie hodnotící vliv amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Jak amiodaron, tak verapamil jsou známé inhibitory aktivity CYP3A4 a souběžné podávání s atorvastatinem může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Je proto třeba zvážit použití nižších maximálních dávek atorvastatinu a při souběžném užívání středně silných inhibitorů CYP3A4 se doporučuje odpovídající klinické sledování pacientů. Odpovídající klinické sledování se doporučuje po zahájení léčby nebo po následné úpravě dávky inhibitoru.

### Induktory CYP3A4

Souběžné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampicinem podání obou léčivých přípravků souběžně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Vliv rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám a pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska účinnosti.

### Inhibitory transportérů

Inhibitory transportních proteinů mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu. Cyklosporin a letermovir jsou oba inhibitory transportérů podílejících se na eliminaci atorvastatinu tj. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, což vede ke zvýšené systémové expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Vliv inhibice transportéru jaterní buňky na expozici atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, doporučuje se snížení dávky a klinické sledování účinnosti (viz Tabulka 1).

Použití atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz bod 4.4).

### Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s myopatií, včetně rhabdomyolýzy. Riziko myopatie může být vyšší při souběžném užívání fibrátů a atorvastatinu. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, musí se užívat nejnižší terapeuticky účinné dávky atorvastatinu a pacienti musí být odpovídajícím způsobem sledováni (viz bod 4.4).

### Ezetimib

Podávání samotného ezetimibu je spojováno s myopatií, včetně rhabdomyolýzy. Riziko myopatie může být vyšší při souběžném užívání ezetimibu a atorvastatinu. Doporučuje se odpovídající klinické sledování pacientů.

### Kolestipol

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena (poměr koncentrace atorvastatinu: 0,74) při souběžném užívání atorvastatinu a kolestipolu, přičemž hypolipidemický účinek byl při souběžném podání vyšší než u každého přípravku samostatně.

### Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem. Viz také bod 4.4.

### Kolchicin

Ačkoli studie interakcí s atorvastatinem a kolchicinem nebyly provedeny, byly hlášeny případy myopatie při souběžném podávání atorvastatinu s kolchicinem a při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je nutno zachovávat opatrnost.

### Vliv atorvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky.

#### Digoxin

Souběžné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg, mírně zvýšilo plazmatickou koncentraci digoxinu v rovnovážném stavu. Pacienty léčené digoxinem je třeba náležitě kontrolovat.

#### Perorální kontraceptiva

Souběžné podávání atorvastatinu a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu.

#### Warfarin

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem způsobilo v klinické studii souběžné podání atorvastatinu v dávce 80 mg denně s warfarinem malé snížení protrombinového času o 1,7 sekund během prvních 4 dnů dávkování, což se vrátilo k normálu do 15 dnů léčby atorvastatinem. Ačkoli byly hlášeny jen velmi vzácné případy klinicky významných antikoagulačních interakcí, je třeba u pacientů, kteří užívají kumarinová antikoagulantia, stanovit protrombinový čas před zahájením léčby atorvastatinem a pravidelně v časné fázi léčby se ujistit, že nedochází k výkyvům protrombinového času. Jakmile je dosaženo stabilního protrombinového času, může být protrombinový čas sledován v intervalech obvykle doporučených u pacientů na kumarinových antikoagulantích. Jestliže dojde ke změně dávky atorvastatinu nebo k jeho vysazení, je třeba zopakovat stejný postup. Léčba atorvastatinem nebyla spojena s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů, kteří neužívali antikoagulantia.

Tabulka 1: Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně užívaný léčivý přípravek a dávkový režim	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Glekaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	10 mg OD po dobu 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/	40 mg 1. den,	9,4	V případech, kde je souběžné

Ritonavir 200 mg BID, 8 dnů (14. až 21. den)	10 mg 20. den		podání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračovat dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg SD	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg OD 28 dnů	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dnů	20 mg OD 4 dny	5,9	V případech, kde je souběžné podání s atorvastatinem nezbytné, se doporučují nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při překročení dávky 20 mg atorvastatinu se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg BID, 9 dnů	80 mg OD 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID od 5.–7. dne, zvýšení na 400 mg BID 8. den, 4.–18. den, 30 min po podání atorvastatinu	40 mg OD 4 dny	3,9	V případech, kde je souběžné podání s atorvastatinem nezbytné, se doporučují nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při překročení dávky 40 mg atorvastatinu se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dnů	10 mg OD 4 dny	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dny	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dnů	10 mg OD 4 dny	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dnů	10 mg OD 4 dny	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dnů	10 mg SD	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Letemovir 480 mg 1× denně, 10 dnů	20 mg SD	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letemovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dnů	10 mg OD 28 dny	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Souběžné podání velkého množství grapefruitové šťávy a atorvastatinu se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dnů	40 mg, SD	1,51	Po zahajovací dávce nebo úpravě dávky diltiazemu se doporučuje odpovídající klinické sledování těchto pacientů.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dnů	10 mg, SD	1,33	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Amlodipin 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Žádné zvláštní doporučení.

Cimetidin 300 mg QID, 2 týdny	10 mg OD 2 týdny	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g BID, 24 týdnů	40 mg OD 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující suspenzi hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml QID, 17 dnů	10 mg OD 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dnů	10 mg 3 dny	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dnů (souběžně podávaný)	40 mg SD	1,12	Jestliže se nelze vyhnout souběžnému podání, doporučuje se simultánní podání atorvastatinu s rifampicinem s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	40 mg SD	1,35	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Fenofibrát 160 mg OD, 7 dnů	40 mg SD	1,03	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dnů	40mg SD	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.

& Představuje poměr léčby (souběžné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

# Viz body 4.4 a 4.5 z hlediska klinické významnosti.

\* Obsahuje jednu nebo dvě složky, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem jedné 240ml sklenice grapefruitové šťávy má rovněž za následek snížení AUC o 20,4 % u orthohydroxy metabolitu. Velká množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) mohou zvýšit AUC atorvastatinu 2,5× a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reductáz (atorvastatin a metabolity) 1,3×.

\*\* Poměr založený na jednom vzorku odebraném za 8–16 h po dávce.

OD = jednou denně; SD = jednotlivá dávka; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

**Tabulka 2: Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podaných léčivých přípravků**

Atorvastatin a dávkový režim	Souběžně podaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/Dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg OD 10 dnů	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dnů	1,15	Pacienti, kteří užívají digoxin, musí být odpovídajícím způsobem sledováni.
40 mg OD 22 dnů	Perorální kontraceptiva OD, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg OD 15 dnů	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Žádné zvláštní doporučení.

10 mg SD	Tipranavir 500 mg 2× denně /ritonavir 200 mg 2× denně, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení
10 mg, OD po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1400 mg 2× denně, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení
10 mg, OD po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2× denně /ritonavir 100 mg 2× denně, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení

\* Představuje poměr léčby (souběžné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

\* Souběžné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu ukázalo malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

OD = jednou denně; SD = jednotlivá dávka

#### Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u dětské populace není znám. Výše uvedené interakce u dospělých a upozornění v bodě 4.4 je třeba vzít v úvahu i při léčbě dětí.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku

Ženy v reprodukčním věku musí během léčby používat vhodnou kontracepci (viz bod 4.3).

#### Těhotenství

Přípravek Atoris je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Vzácně byly hlášeny vrozené anomálie po intrauterinní expozici inhibitory HMG-CoA reduktázy. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matky atorvastatinem může u plodu snížit hladiny mevalonátu, což je prekurzor biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a vysazení léčivých přípravků, které snižují hladinu lipidů, by během těhotenství mělo mít zpravidla malý dopad na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů se přípravek Atoris nemá užívat u těhotných žen a u žen, které se snaží otěhotnět nebo mohou být těhotné. Léčba přípravkem Atoris má být pozastavena během těhotenství nebo do doby, než se prokáže, že žena není těhotná (viz bod 4.3).

#### Kojení

Není známo, zda jsou atorvastatin nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. U potkanů, jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů stejné jako v mléce (viz bod 5.3). Vzhledem k možným vážným nežádoucím účinkům nesmí ženy, které užívají přípravek Atoris kojit své děti (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin vliv na fertilitu samčí ani samičí (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Atoris má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem zahrnující 16 066 pacientů léčených v průměru 53 týdnů (8 755 atorvastatin vs. 7 311 placebo), ukončilo léčbu atorvastatinem kvůli nežádoucím účinkům 5,2 % pacientů ve srovnání s 4,0 % užívajících placebo.

Na základě dat získaných z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh byl stanoven profil nežádoucích účinků atorvastatinu v následujícím přehledu.

#### Infekce a infestace

Časté: nasofaryngitida

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Časté: alergické reakce

Velmi vzácné: anafylaxe

#### Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyperglykémie

Méně časté: hypoglykémie, přírůstek váhy, anorexie

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté: noční můry, nespavost

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, parestézie, hypestézie, dysgeuzie, amnézie

Vzácné: periferní neuropatie

Není známo: myasthenia gravis

#### Poruchy oka

Méně časté: rozmazané vidění

Vzácné: poruchy zraku

Není známo: oční forma myastenie

#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Velmi vzácné: ztráta sluchu

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: faryngolaryngeální bolest, epistaxe

#### Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nauzea, průjem

Méně časté: zvracení, bolest břicha v horní a dolní části, říhání, pankreatitida

#### Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida

Vzácné: cholestáza

Velmi vzácné: jaterní selhání

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: kopřivka, kožní vyrážka, pruritus, alopecie  
Vzácné: angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: myalgie, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, otoky kloubů, bolest zad

Méně časté: bolest za krkem, svalová únava

Vzácné: myopatie, myositida, rhabdomyolýza, ruptura svalu, tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou

Velmi vzácné: lupus-like syndrom

Četnost není známa: imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)

#### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: gynekomastie

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: malátnost, astenie, bolest na hrudi, periferní otok, únava, horečka

#### Vyšetření

Časté: abnormality jaterních testů, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Méně časté: nález bílých krvinek v moči

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených atorvastatinem pozorován vzestup transamináz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušování léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových transamináz se vyskytlo u 0,8 % pacientů léčených atorvastatinem. Toto zvýšení je závislé na dávce a u všech pacientů bylo reverzibilní.

Zvýšení sérové kreatinkinázy (CK) na více než na trojnásobek normálních hodnot se v klinických studiích vyskytlo při léčbě atorvastatinem u 2,5 % pacientů, což bylo obdobné jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálních hodnot, se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených atorvastatinem (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 10 do 17 let léčení atorvastatinem měli profil nežádoucích účinků obecně podobný pacientům léčeným placebem. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v obou skupinách byly, bez ohledu na zhodnocení kauzality, infekce. V 3leté studii nebyl na základě hodnocení celkového zdraví a vývoje, hodnocení dle Tannerovy stupnice, a měření tělesné výšky a hmotnosti pozorován žádný klinicky významný účinek na růst a pohlavní dozrávání. Profil bezpečnosti a snášenlivosti byl u pediatrických pacientů podobný známému bezpečnostnímu profilu atorvastatinu u dospělých pacientů.

Databáze klinické bezpečnosti zahrnuje údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientů, kterým byl podáván atorvastatin, z nichž 7 pacientů bylo mladších 6 let, 121 pacientů bylo ve věku 6–9 let a 392 pacientů bylo ve věku 10–17 let. Na základě dostupných údajů byly četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí podobné jako u dospělých.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

Specifická léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a CK v krevním séru. Jelikož se léčivá látka výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení vyloučení atorvastatinu význam.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reductázy, ATC kód: C10AA05

#### Mechanismus účinku

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reductázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu z 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triglyceridy a cholesterol zabudovány do VLDL a plazmou jsou transportovány do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), vzniklé z VLDL, jsou katabolizovány primárně vysoce afinitními LDL receptory.

#### Farmakodynamické účinky

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reductázy a inhibicí syntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím je urychlena absorpce a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin účinně snižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace pacientů, která obvykle nereaguje na hypolipidemickou léčbu.

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30–46 %), LDL-cholesterolu (o 41–61 %), apolipoproteinu B (o 34–50 %) a triglyceridů (o 14–33%), přičemž souběžně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1.

Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulin dependentním diabetem mellitem.

Bylo prokázáno, že snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické osmi týdenní otevřené studii použití ze soucitu s volitelnou fází prodloužení různé délky bylo zahrnuto 335 pacientů, 89 z nich bylo identifikováno jako pacienti s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Z těchto 89 pacientů, bylo průměrné procentuální snížení LDL-C asi 20 %. Atorvastatin byl podáván v dávkách až 80 mg/den.

### Ateroskleróza

Ve studii REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) se hodnotil efekt intenzivní hypolipidemické léčby pomocí atorvastatinu 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pomocí pravastatinu 40 mg na aterosklerózu koronárních arterií pomocí IVUS (intravascular ultrasound) během angiografie u pacientů s ICHS. V tomto randomizovaném, dvojité slepém, multicentrickém, kontrolovaném klinickém hodnocení byl IVUS proveden při zahájení a poté po 18 měsících, a sice u 502 pacientů. Ve skupině s atorvastatinem (n=253) nebyla zjištěna žádná progresse aterosklerózy.

Střední změna celkového objemu ateromu (primární kritérium klinického hodnocení) oproti základním hodnotám, vyjádřená v procentech, činila -0,4 % (p=0,98) ve skupině s atorvastatinem a +2,7 % (p=0,001) ve skupině s pravastatinem (n=249). V porovnání s pravastatinem byly účinky atorvastatinu statisticky významné (p=0,02). Účinek intenzivního snižování hladiny lipidů na kardiovaskulární endpointy (např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, koronární smrt) nebyl v rámci tohoto klinického hodnocení zkoumán.

Ve skupině s atorvastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) oproti základní hladině 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) oproti základní hladině 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). Atorvastatin rovněž vedl ke statisticky významnému snížení střední hodnoty TC o 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p<0,0001), středních hladin TG o 20 % (pravastatin: -6,8 %, p<0,0009) a střední hladiny apolipoproteinu B o 39,1 % (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin vedl k nárůstu střední hladiny HDL-C o 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). Ve skupině s atorvastatinem byl zjištěn střední pokles CRP o 36,4 %, v porovnání se snížením o 5,2 % ve skupině s pravastatinem (p<0,0001).

Výsledky tohoto klinického hodnocení byly získány při použití dávky 80 mg. Nelze je tudíž extrapolovat na sílu nižších dávek.

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

V této studii nebyl zkoumán vliv intenzivního snižování hladiny lipidů na hlavní kardiovaskulární ukazatele. Proto není klinický význam těchto zázorných výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod známý.

### Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3 086 pacientů (atorvastatin n=1 538; placebo n=1 548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (úmrť ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující na snížení rizika o 16 % (p=0,048). K tomuto výsledku přispělo především 26 % (p=0,018) snížení hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou ischemií. Další sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické významnosti (souhrnně: placebo 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Bezpečnostní profil atorvastatinu ve studii MIRACL byl v souladu s popisem v bodě 4.8.

### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS byl hodnocen v randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm

(ASCOT-LLA). Pacienti byli hypertonici ve věku 40–79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všichni pacienti měli alespoň 3 předem definované kardiovaskulární rizikové faktory: mužské pohlaví, věk  $\geq$  55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-C  $>$  6, ischemická choroba dolních končetin, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie. Ne u všech pacientů bylo odhadované riziko první kardiovaskulární příhody považováno za vysoké.

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5168) nebo placebem (n=5137).

Redukce absolutního a relativního rizika pomocí atorvastatinu byla následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika <sup>1</sup> (%)	p-hodnota
Fatální ICHS nebo nefatální IM	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Celkové kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Celkové koronární příhody	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup> Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,3 roku.

ICSH = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly signifikantně sníženy (185 vs. 212 příhod, p=0,17 a 74 vs. 82 příhod, p=0,51). V analýze podskupin založené na pohlaví (81 % mužů a 19 % žen) bylo možno sledovat prospěšný účinek z použití atorvastatinu u mužů, ale nemohl být stanoven u žen pravděpodobně v důsledku malého počtu příhod v ženské podskupině. Celková a kardiovaskulární mortalita byly číselně vyšší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), ale nedosáhly statistické významnosti. Byla nalezena statisticky významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR 0,83 (0,59–1,17), p= 0,287).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ (CARDS) u pacientů s diabetem II. typu, ve věku 40–75 let, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a s LDL-C  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) a TG  $\leq$  6,78 mmol/l (600 mg/dl). Všichni pacienti měli přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makroalbuminurie.

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně (n=1428) nebo placebem (n=1410), medián doby sledování byl 3,9 let.

Redukce absolutního a relativního rizika pomocí atorvastatinu byly následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika <sup>1</sup> (%)	p-hodnota
Těžké kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
IM (fatální a nefatální AIM, němý IM)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
CMP (fatální a nefatální)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,9 roku.

AIM = akutní infarkt myokardu, CABG = coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass), IM = infarkt myokardu, PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutánní transluminální koronární angioplastika), CMP = cévní mozková příhoda.

Nebyl nalezen rozdíl účinku léčby v závislosti na pohlaví pacienta, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem,  $p=0,0592$ ).

#### Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4 731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60% pacientů byli muži ve věku 21–92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Střední LDL-C byl 1,9 mmol/l (73 mg/dl) během léčby atorvastatinem a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin 80 mg snižoval riziko primárního endpointu fatální nebo nefatální CMP o 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72–1,00;  $p=0,05$  nebo 0,84; 95 % CI, 0,71–0,99;  $p=0,03$  po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1 % (216/2 365) u atorvastatinu vs. 8,9 % (211/2 366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2 365, 9,2 % vs. 274/2 366, 11,6 %,  $p=0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2 365, 2,3 % vs. 33/2 366, 1,4 %,  $p=0,02$ ) ve srovnání s placebem.

- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s hemoragickou CMP v anamnéze (7/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 4,06; 95 % CI, 0,84–19,57), a riziko ischemické CMP bylo mezi skupinami podobné (3/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 1,64; 95 % CI, 0,27–9,82).
- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s lakunárním infarktem v anamnéze (20/708 u atorvastatinu versus 4/701 u placeba; HR 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), ovšem riziko ischemické CMP bylo u těchto pacientů sníženo (79/708 u atorvastatinu vs. 102/701 u placeba; HR 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). Je možné, že riziko CMP je zvýšené u pacientů s lakunárním infarktem v anamnéze, kteří užívají atorvastatin 80 mg/den.

Mortalita ze všech příčin byla 15,6 % (7/45) u atorvastatinu versus 10,4 % (5/48) u podskupiny pacientů s dříve prodělanou hemoragickou CMP. Mortalita ze všech příčin byla 10,9 % (77/708) u atorvastatinu vs. 9,1 % (64/701) u placeba u podskupiny pacientů s dříve prodělaným lakunárním infarktem.

#### Pediatrická populace

##### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 6–17 let

U dětí a dospívajících s geneticky potvrzenou heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l byla provedena 8týdenní otevřená studie s cílem vyhodnotit farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost a snášenlivost atorvastatinu. Do této studie bylo zahrnuto celkem 39 dětí a dospívajících ve věku 6–17 let. V kohortě A bylo 15 dětí ve věku 6–12 let, vývojový stupeň 1 dle Tannerovy stupnice. V kohortě B bylo 24 dětí ve věku 10–17 let, vývojový stupeň  $\geq 2$  dle Tannera.

Zahajovací dávka atorvastatinu byla 5 mg denně ve formě žvýkacích tablet v kohortě A a 10 mg denně ve formě tablet v kohortě B. Bylo umožněno zdvojit dávku atorvastatinu v případě, že subjekt nedosáhl cílové hladiny LDL-C  $< 3,35$  mmol/l ve 4. týdnu a byl-li atorvastatin dobře snášen.

Sřední hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C, a Apo B se do 2. týdne snížily u všech subjektů. U subjektů se zdvojenou dávkou byl pozorován další pokles již ve 2. týdnu, při prvním vyhodnocení, po zvýšení dávky. Sřední hodnoty procentního snížení lipidových parametrů byly podobné u obou kohort, nezávisle na tom, zda subjekt užíval zahajovací dávku nebo zdvojenou dávku. V 8. týdnu se hladina LDL cholesterolu snížila v průměru o 40 % ve srovnání s výchozí hodnotou a hladina celkového cholesterolu v průměru o 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou.

Ve druhé otevřené studii s jedním ramenem bylo zahrnuto 271 chlapců a děvčat s HeFH ve věku 6–15 let a léčeno atorvastatinem až po dobu 3 let. Pro zahrnutí do této studie bylo nutné potvrzení HeFH a výchozí hladina LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (cca 152 mg/dl). Studie zahrnovala 139 dětí ve vývojovém stupni 1 dle Tannerovy stupnice (obecně v rozmezí 6–10 let). Dávkování atorvastatinu (jednou denně) bylo u dětí mladších 10 let zahájeno na 5 mg (žvýkáci tableta). U dětí ve věku od 10 let bylo zahájeno na 10 mg atorvastatinu (jednou denně). U všech dětí mohla být titrována vyšší dávka k dosažení cíle  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Průměrná vážená dávka u dětí ve věku 6 až 9 let byla 19,6 mg a průměrná vážená dávka u dětí ve věku od 10 let byla 23,9 mg.

Průměrná výchozí hodnota (+/- SD) LDL-C byla 6,12 (1,26) mmol/l, což bylo cca 233 (48) mg/dl. Konečné výsledky viz níže uvedená tabulka 3.

Údaje byly konzistentní a bez účinku léčiva na kterýkoli z parametrů růstu a vývoje (tj. tělesná výška, tělesná hmotnost, BMI, Tannerova stupnice, hodnocení zkoušejícího stran celkového zrání a vývoje) u pediatrických a dospívajících subjektů s HeFH podstupujících léčbu atorvastatinem během 3leté studie. Při návštěvách nebyl zkoušejícími zaznamenán žádný účinek léčiva na tělesnou výšku, tělesnou hmotnost ani BMI podle věku či podle pohlaví.

TABULKA 3 Účinky atorvastatinu na snižování lipidů u dospívajících chlapců a dívek s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (mmol/l)						
Časový bod	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Výchozí hodnota	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. měsíc	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. měsíc/ukončení léčby	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 = LDL-cholesterol; HDL-C = HDL-cholesterol; TG = triglyceridy; Apo B = apolipoprotein B; „36. měsíc/ukončení léčby“ zahrnuje data z konečné návštěvy u subjektů, které ukončily účast před naplánovaným časovým bodem za 36 měsíců, a také úplná 36měsíční data od subjektů, které dokončily 36měsíční účast; „\*“ = N pro 30. měsíc tohoto parametru bylo 207; „\*\*\*“ = N pro výchozí hodnotu tohoto parametru bylo 270; „\*\*\*\*“ = N pro 36. měsíc/ukončení léčby tohoto parametru bylo 243; „#“ = g/l pro Apo B.

#### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 10–17 let

Do dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie následované otevřenou fází bylo zahrnuto 187 chlapců a dívek po menarché ve věku 10–17 let (střední věk 14,1 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) nebo těžkou hypercholesterolemií. Tito pacienti byli na dobu 26 týdnů randomizováni buď do skupiny s atorvastatinem (n=140), nebo placebem (n=47), a poté byl všem po dobu dalších 26 týdnů podáván atorvastatin. Dávka atorvastatinu (1× denně) byla první 4 týdny 10 mg a byla titrována na 20 mg v případě, že hladina LDL-C  $> 3,36$  mmol/l. Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze vedlo podávání atorvastatinu k významnému snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a apolipoproteinu B. Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze byla střední hodnota dosažené hladiny LDL-C 3,38 mmol/l (rozmezí: 1,81–6,26 mmol/l) ve skupině užívající atorvastatin, v porovnání s 5,91 mmol/l (rozmezí: 3,93–9,96 mmol/l) ve skupině užívající

placebo.

Další pediatrická studie, srovnávající atorvastatin s kolestipolem u pacientů s hypercholesterolemií ve věku 10–18 let, ukázala, že podávání atorvastatinu (n=25), v porovnání s podáváním kolestipolu (n=31), vedlo k významnému snížení LDL-C ve 26. týdnu ( $p < 0,05$ ).

Program použití ze soucitu u pacientů s těžkou hypercholesterolemií (včetně homozygotní hypercholesterolemie) zahrnoval 46 dětských pacientů léčených atorvastatinem titrovaným podle odpovědi (některým subjektům byla podávána dávka 80 mg denně). Studie probíhala po dobu 3 let: LDL-C byl snížen o 36 %.

Dlouhodobá účinnost podávání atorvastatinu u dětí na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena.

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atorvastatinem u dětí ve věku 0–6 let v léčbě heterozygotní hypercholesterolemie a u dětí ve věku 0–18 let v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, smíšené hypercholesterolemie, primární hypercholesterolemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1–2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Po perorálním podání mají potahované tablety s atorvastatinem v porovnání s roztokem 95–99 % biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reductázy je cca 30 %. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z  $\geq 98$  % na plazmatické proteiny.

### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty, jsou tyto produkty dále metabolizovány cestou glukuronidace. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reductázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy je připisováno aktivním metabolitům.

### Eliminace

Atorvastatin je vylučován žlučí po hepatální a extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by atorvastatin procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Střední eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy je asi 20–30 hod. vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

### Zvláštní skupiny nemocných

*Starší pacienti:* Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších osob než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky jsou u obou skupin srovnatelné.

Děti: V 8týdenní otevřené studii byl dětem a dospívajícím (ve věku 6–17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l podáván atorvastatin 5 nebo 10 mg 1× denně ve formě žvýkacích tablet (vývojový stupeň subjektů - stupeň 1 dle Tannerovy stupnice (n=15)), nebo atorvastatin 10 nebo 20 mg 1× denně ve formě potahovaných tablet (vývojový stupeň  $\geq 2$  dle Tannerovy stupnice (n=24)). V populačním farmakokinetickém modelu atorvastatinu byla jedinou další významnou proměnnou tělesná hmotnost. Zdánlivá perorální clearance atorvastatinu byla u dětských subjektů při alometrickém měření podle tělesné hmotnosti podobná jako u dospělých. V celém rozsahu dosažených expozičních atorvastatinu a o-hydroxyatorvastatinu byly pozorovány konzistentní poklesy LDL-C a TC.

Pohlaví: Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20 % vyšší  $C_{max}$  a o 10 % nižší AUC - plocha pod křivkou) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

Porucha funkce ledvin: Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jeho účinnost na lipidy.

Porucha funkce jater: Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšená (zhruba 16× vyšší  $C_{max}$  a 11× vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh B).

Polymorfismus SLCO1B1: Vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktáz v játrech včetně atorvastatinu zahrnuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšení rizika rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu, který kóduje OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) souvisí s 2,4násobně vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u osob bez této genotypové variace (c.521TT). U těchto pacientů je také možné genetické poškození vychytávání v játrech. Možné ovlivnění účinnosti není známo.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Atorvastatin nevykazoval ani mutagenní ani klastogenní potenciál ve čtyřech testech *in vitro* a v jednom testovém systému *in vivo*. Atorvastatin nebyl u potkanů kancerogenní, ale vyšší dávky u myši (které měly za následek 6–11 násobek  $AUC_{(0-24)}$  jakého se dosáhne u člověka při nejvyšší doporučené dávce) prokázaly hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

Z experimentálních studií na zvířatech existuje důkaz, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya a plodu. Atorvastatin neměl vliv na fertilitu a nebyl teratogenní u potkanů, králíků a psů, avšak v toxických dávkách pro matku byla u potkanů a králíků pozorována fetální toxicita. Vývoj mláďat potkanů byl opožděn a bylo sníženo postnatální přežití během expozice matky vysokým dávkám atorvastatinu. U potkanů existuje důkaz placentárního přenosu. Plazmatické koncentrace atorvastatinu jsou u potkanů stejné jako v mléce. Není známo, zda jsou atorvastatin a jeho metabolity vylučovány do lidského mléka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:  
Hydroxid sodný  
Hyprolosa (E463)  
Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Monohydrát laktózy  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Krospovidon typ A

Polysorbát 80  
Magnesium-stearát (470b)

Potahová vrstva:  
Potahová soustava Opadry II 85F28751 bílá  
(Mastek (E553b)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 3000  
Polyvinylalkohol)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Obal: OPA/Al/PVC- Al blistr, krabička.  
*Velikost balení:* 30, 60 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Atoris 30 mg: 31/661/11-C  
Atoris 60 mg: 31/662/11-C  
Atoris 80 mg: 31/663/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 10. 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 30. 11. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 4. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).