

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tulip 10 mg potahované tablety

Tulip 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tulip 10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Tulip 20 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tulip 10 mg potahované tablety

1 tableta obsahuje 33,08 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Tulip 20 mg potahované tablety

1 tableta obsahuje 33,08 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tulip 10 mg potahované tablety:

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „HLA 10“ na jedné straně.

Tulip 20 mg potahované tablety:

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „HLA 20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Tulip je indikován jako doplněk k dietě ke snížení zvýšené hladiny 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 jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. Tulip je též indikován ke snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospělých s homozygotní familiární hypercholesterolemií, jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (např. 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 Tulip má mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který má dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem Tulip.

Dávka přípravku je zvolena individuálně na základě výchozích hladin LDL-cholesterolu, cíle léčby a reakce pacienta na léčbu.

Obvykle se léčba zahajuje dávkou 10 mg jednou denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka je 80 mg atorvastatinu jednou denně.

Primární hypercholesterolemie a kombinovaná (smíšená) hyperlipidémie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku Tulip jednou denně dostačující. Terapeutický účinek se objeví zpravidla za 2 týdny a maximální terapeutický účinek bývá obvykle dosažen za 4 týdny. Tento účinek je při dlouhodobé terapii stálý.

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

Léčba se zahajuje přípravkem Tulip v dávce 10 mg denně. Další úprava dávkování je pak individuální a má být prováděna po 4 týdnech až do dávky 40 mg denně. Poté může být dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně nebo se může atorvastatin v dávce 40 mg 1x denně kombinovat se sekvestrantem žlučových kyselin.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

K dispozici jsou pouze omezené údaje (viz bod 5.1).

U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií se atorvastatin podává v dávce 10–80 mg denně (viz bod 5.1). Atorvastatin se u těchto pacientů má podávat jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (např. 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.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

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

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Tulip má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Tulip je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stádiu (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost atorvastatinu je u pacientů starších 70 let při doporučeném dávkování srovnatelná s celkovou populací.

Pediatrická populace

Hypercholesterolemie

O podávání dětem má rozhodnout a léčbu sledovat pouze specialista se zkušenostmi v léčbě hyperlipidemie u dětí, pacienti musí být pravidelně kontrolováni a jejich odpověď na léčbu 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. Dávky přípravku mají být zvoleny 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 hypercholesterolemií (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 indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, avšak na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

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

Způsob podání

Tulip je určen k perorálnímu podání. Každá denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou, užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

4.3 Kontraindikace

Atorvastatin je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku 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, období kojení a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6)
- léčených antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na játra

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby, a poté v pravidelných intervalech. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky či symptomy naznačující jaterní poškození, mají být provedeny jaterní funkční testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být pečlivě sledováni až do doby, než se hodnoty normalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot transamináz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku přípravku Tulip snížit nebo přípravek vysadit (viz bod 4.8).

Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Tulip 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 u pacientů bez ischemické choroby srdeční, kteří nedávno prodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA), byl vyšší výskyt hemoragické cévní mozkové příhody u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg ve srovnání s placebem. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo lakunární infarkt před vstupem do studie. U pacientů s hemoragickou cévní mozkovou příhodou nebo lakunárním infarktem v anamnéze je poměr rizika a přínosu při užívání atorvastatinu 80 mg nejasný a před zahájením léčby má být pečlivě zváženo potenciální riziko hemoragické cévní mozkové příhody (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.

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 kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

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 Tulip musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Před zahájením léčby

Atorvastatin je nutné předepisovat s opatrností pacientům s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné zjistit hladinu kreatinfosfokinázy (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
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní skupiny pacientů včetně subpopulací s geneticky podmíněnými onemocněními (viz bod 5.2).

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

Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

Měření kreatinfosfokinázy

Kreatinfosfokinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, jelikož to ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK ve výchozím stavu léčby významně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$) oproti normálním hodnotám, měly by být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5 až 7 dnů.

Během léčby

- Pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště jsou-li provázeny malátností nebo horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba má být přerušena.
- Jsou-li svalové příznaky závažné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou $\leq 5 \times \text{ULN}$.
- Jestliže symptomy samy ustoupí a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a za pečlivého monitorování.
- Léčbu atorvastatinem je nutné přerušit, objeví-li se klinicky významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times \text{ULN}$), nebo je-li diagnostikována či předpokládána rhabdomyolýza.

Souběžná léčba jinými léčivými přípravky

Riziko rhabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání určitých léků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo

inhibitory transportních proteinů (jako např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol nebo inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.).

Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších fibrátů, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erytromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, měly by být namísto těchto léků zváženy alternativní (neinteraktivní) typy léčby.

V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, má být pečlivě zvážěn poměr rizika a přínosu souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, je doporučena nižší maximální dávka atorvastatinu. Kromě toho v případě silných inhibitorů CYP3A4 by měla být zvážena nižší počáteční dávka atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Atorvastatin se nesmí podávat současně 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 současně 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 současné podávání přípravku Tulip a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Pediatrická populace

Ve 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, zejména při dlouhodobé léčbě, byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění (viz bod 4.8). Mezi projevy tohoto onemocnění patří dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti, horečka). V případě podezření na rozvoj intersticiálního onemocnění plic u pacienta musí být léčba statiny přerušena.

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 > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Přípravek Tulip obsahuje laktosu. 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 potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek současně užívaných léků 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 proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současná léčba inhibitory CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Toto riziko může být zvýšeno i při souběžném podávání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako fibráty a ezetimib (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významnému zvýšení koncentrací atorvastatinu (viz Tabulka 1 a podrobnější údaje níže). Souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některá antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C (např. elbasvir/grazoprevir) nebo inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.) má být zabráněno, kdykoli je to možné. V případech, kdy se nelze vyhnout souběžnému podávání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem, je třeba zvážit nižší úvodní a maximální dávky atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování pacienta (viz Tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz Tabulka 1). Při podávání erythromycinu v kombinaci se statiny bylo zaznamenáno zvýšené riziko myopatie. Studie interakcí hodnotící vliv amiodaronu či verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známy inhibicí aktivity CYP3A4 a souběžné podávání s atorvastatinem může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Proto při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4 je třeba zvážit nižší maximální dávku atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování pacienta. Adekvátní klinické monitorování se doporučuje po zahájení či úpravě dávky inhibitoru.

Induktory CYP 3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A4 (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 pro jaterní vychytávání OATP1B1) se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampicinem podání obou léčivých přípravků současně, protože pozdější podání atorvastatinu po podání rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám, a pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska účinnosti léčby.

Inhibitory transportérů

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Vliv inhibice transportéru hepatálního zpětného vychytávání na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování z hlediska účinnosti léčby (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 účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání fibrátů s atorvastatinem. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, je nutné podávat nejnižší terapeuticky účinnou dávku atorvastatinu a náležitě sledovat

pacienta (viz bod 4.4).

Ezetimib

Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání ezetimibu s atorvastatinem. Doporučuje se náležité klinické sledování pacienta.

Kolestipol

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena při současném užívání kolestipolu a atorvastatinu (poměr koncentrace atorvastatinu = 74). Hypolipidemický účinek byl vyšší při souběžném podání atorvastatinu a kolestipolu než při podání každého přípravku samostatně.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném 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 současném podání atorvastatinu s kolchicinem a při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je nutno zachovávat opatrnost.

Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

Digoxin

Při současném opakovaném užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila plazmatická koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu. Je nutné náležitě sledovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Současné užívání atorvastatinu a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení plazmatické koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu.

Warfarin

V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem, vedlo současné užívání atorvastatinu v dávce 80 mg denně a warfarinu během prvních 4 dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času (o 1,7 sekundy), což se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože bylo hlášeno pouze několik případů klinicky signifikantních antikoagulačních interakcí, je nutné u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia zjistit protrombinový čas před zahájením léčby atorvastatinem a poté opět na začátku léčby k potvrzení, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po potvrzení stabilního protrombinového času je vhodné protrombinový čas sledovat v obvyklých intervalech doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Při změně dávky nebo vysazení atorvastatinu se celý postup opakuje. Léčba atorvastatinem nebyla spojena s krvácením či změnami protrombinového času u pacientů neužívajících antikoagulancia.

Pediatrická populace

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

Lékové interakce

Tabulka 1: Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávané léčivé přípravky a dávkování	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Tipranavir 500 mg 2xd/ Ritonavir 200 mg 2xd, 8 dnů (den 14 až 21)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno klinické sledování pacientů.
Telaprevir 750 mg každých 8 hodin, 10 dnů	20 mg, JD	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1xd po dobu 28 dnů	8,7	
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg 1x denně po dobu 7 dní	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir 400 mg 2xd/ Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	20 mg 1xd po dobu 4 dnů	5,9	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg je doporučeno klinické sledování pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2xd, 9 dnů	80 mg 1xd po dobu 8 dnů	4,45	
Sachinavir 400 mg 2xd/ Ritonavir (300 mg 2xd od 5. - 7. dne, zvýšení na 400 mg 2xd 8. den), 4. – 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg 1xd po dobu 4 dnů	3,9	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 40 mg je doporučeno klinické sledování pacientů.
Darunavir 300 mg 2xd/ Ritonavir 100 mg 2xd, 9 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1xd, 4 dny	40 mg JD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2xd/ Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1xd *	40 mg, JD	1,37	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1xd, 28 dnů	40 mg, JD	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Erythromycin 500 mg 4xd, 7 dnů	10 mg, JD	1,33	Doporučují se nižší maximální dávka a klinické sledování pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, JD	1,18	Žádné zvláštní doporučení.

Cimetidin 300 mg 4xd, 2 týdny	10 mg 1xd po dobu 2 týdnů	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2× denně, 24 týdnů	40 mg 1×denně po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující suspenzi hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml 4xd, 17 dnů	10 mg 1xd po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1xd, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1xd, 7 dnů (souběžně podávaný)	40 mg, JD	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg 1xd, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg, JD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2xd, 7 dnů	40 mg, JD	1,35	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1xd, 7 dnů	40 mg, JD	1,03	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Boceprevir 800 mg 3xd, 7 dnů	40 mg, JD	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jednorázově	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Letermovir 480 mg 1x denně, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.

& Představuje poměr léčby (současné podávání léku a atorvastatinu versus atorvastatin samotný.

Viz body 4.4 a 4.5 pro klinickou významnost.

* Obsahuje jednu či více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace přípravků metabolizovaných CYP3A4. Konzumace jedné skleničky o objemu 240 ml grapefruitové šťávy také vedla ke snížení AUC o 20,4 % aktivního orthohydroxy metabolitu. Velké množství grapefruitové šťávy (nad 1,2 l denně po dobu 5 dnů) zvýšilo AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reduktázy (atorvastatinu a metabolitů) 1,3x.

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

1xd = jednou denně; JD = jednorázová dávka; 2xd = dvakrát denně; 3xd = třikrát denně; 4xd = čtyřikrát denně

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkování	Souběžně podávané léčivé přípravky
--------------------------	------------------------------------

	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení.
80 mg 1xd po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1xd, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin musí být klinicky sledováni.
40 mg 1xd po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1xd, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1xd po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg, JD	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, JD	Tipranavir 500 mg 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, JD, 1xd po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, JD, 1xd po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

[&] Představuje poměr léčby (současné podávání léku a atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

* Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nejistitelný účinek na clearance fenazonu.

1xd = jednou denně; JD = jednorázová dávka; 2xd = dvakrát denně

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat v průběhu léčby vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

Těhotenství

Přípravek Tulip je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost atorvastatinu u těhotných žen nebyla doložena. Nebyly provedeny žádné klinické studie s atorvastatinem u těhotných žen. Byly zaznamenány vzácné případy vrozených vad po nitroděložní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Studie na zvířatech prokázaly 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 hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů se přípravek Tulip nemá užívat u těhotných, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba přípravkem Tulip má být přerušena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků, nesmějí ženy užívající přípravek Tulip kojit (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem zahrnující 16066 pacientů léčených v průměru 53 týdnů (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo), ukončilo léčbu atorvastatinem kvůli nežádoucím účinkům 5,2 % pacientů ve srovnání se 4 % užívajících placebo.

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

Uvedeny jsou podle odhadované frekvence: 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 ($\leq 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Časté: nazofaryngitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Časté: alergické reakce

Velmi vzácné: anafylaxe

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyperglykemie

Méně časté: hypoglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: noční můry, insomnie

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 myasthenie

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 v nadbřišku a podbřišku, říhání, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida

Vzácné: cholestáza

Velmi vzácné: jaterní selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: kopřivka, kožní vyrážka, svědění, alopecie

Vzácné: angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: myalgie, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, otok kloubů, bolesti zad

Méně časté: bolest šíje, svalová slabost

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

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 edém, slabost, pyrexie

Vyšetření

Časté: abnormální výsledky jaterních funkčních testů, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi

Méně časté: nález leukocytů v moči

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

Zvýšení sérové kreatinfosfokinázy (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 10 až 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. Ve 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 obsahuje údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientů, kteří užívali atorvastatin, z nichž 7 pacientů bylo mladších než 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 onemocnění plic, zejména při dlouhodobé léčbě (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/m², 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zvláštní léčba při předávkování přípravkem Tulip 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: hypolipidemika, inhibitory HMG-CoA reduktázy
ATC kód: C10AA05

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

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reduktázy a následnou inhibicí syntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, čímž se zvyšuje vychytávání a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Atorvastatin vyvolává 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 současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky jsou shodné s výsledky u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulin dependentním diabetes mellitus.

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické, 8týdenní otevřené studii s použitím léčivého přípravku ze součtu s dobrovolnou možností prodloužení bylo zařazeno 335 pacientů, z nichž u 89 byla identifikována homozygotní familiární hypercholesterolemie. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL-cholesterolu přibližně 20 %. Atorvastatin byl podáván v dávce až 80 mg/den.

Ateroskleróza

Ve studii REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) se hodnotil účinek intenzivní hypolipidemické léčby pomocí atorvastatinu 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pomocí pravastatinu 40 mg na aterosklerózu koronárních arterií pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) během angiografie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. V tomto

randomizovaném, dvojité zaslepeném, multicentrickém, kontrolovaném klinickém hodnocení byl IVUS proveden při zahájení a poté po 18 měsících, a to 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 infarkt myokardu, smrt jako důsledek koronárního onemocnění) nebyl v rámci tohoto klinického hodnocení zkoumán.

Ve skupině s atorvastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) oproti výchozí hodnotě 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) oproti výchozí hodnotě 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin rovněž vedl ke statisticky významnému snížení průměrné hodnoty celkového cholesterolu (TC) o 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p<0,0001), průměrných hladin TG o 20 % (pravastatin: -6,8 %, p<0,0009) a průměrné 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 průměrný pokles CRP (C-reaktivní protein) 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 atorvastatinem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Proto není znám klinický význam výše uvedených výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 pacientů (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutním koronárním syndromem (non Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena během akutní fáze po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem v dávce 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového parametru účinnosti (definovaného jako úmrtí z jakékoli příčiny, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou myokardiální ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující na snížení rizika o 16 % (p=0,048). Důvodem bylo zejména 26 % snížení opakovaných hospitalizací kvůli angině pectoris s prokázanou myokardiální ischemií (p=0,018). Další sekundární ukazatele samy o sobě nedosáhly statistické významnosti (celkem: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Bezpečnostní profil atorvastatinu ve studii MIRACL odpovídal údajům uvedeným v bodě 4.8.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ischemické choroby srdeční byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, 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 mmol/l, 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 současně atorvastatinem 10 mg denně (n=5168) nebo placebem (n=5137).

Snížení absolutního a relativního rizika pomocí atorvastatinu bylo následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika ¹ (%)	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

¹ Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu střední doby sledování 3,3 roku.
ICHS = 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), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale nebyl potvrzen 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, dvojité zaslepené, 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 v době studie, 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.

Snížení absolutního a relativního rizika atorvastatinem bylo následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá srdeční smrt na ICHS, 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

¹ Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,9 roku.
AIM = akutní infarkt myokardu; CABG = coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass); ICHS = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutánní transluminální koronární angioplastika), CMP=cévní mozková příhoda.

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

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 4731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo tranzitorní 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 v dávce 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 [sic] $p=0,03$ po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1 % (216/2365) u atorvastatinu vs. 8,9 % (211/2366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2365, 9,2 % vs. 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 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 pediatrických pacientů ve věku 6-17 let

U dětí a dospívajících s geneticky potvrzenou heterozygotní familiární hypercholesterolemií a vstupní hladinou LDL-C ≥ 4 mmol/l byla provedena osmítýdenní otevřená studie ke zhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a snášenlivosti atorvastatinu. Do studie bylo zařazeno celkem 39 dětí a dospívajících ve věku od 6 do 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 ≥ 2 dle Tannerovy stupnice.

Úvodní dávka atorvastatinu byla 5 mg denně ve formě žvýkací tablety v kohortě A a 10 mg denně ve formě tablet v kohortě B. V případě, že subjekt nedosáhl cílové hladiny LDL-C $< 3,35$ mmol/l ve 4. týdnu a atorvastatin byl dobře snášen, bylo povoleno zvýšení dávky na dvojnásobek.

Střední hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C a Apo B ve 2. týdnu poklesly téměř u všech subjektů. U subjektů se zdvojenou dávkou byl pozorován další pokles již ve 2. týdnu při prvním vyhodnocení po zvýšení dávky. Střední hodnoty procentuálního snížení lipidových parametrů byly podobné u obou kohort bez ohledu na to, 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 až 15 let a léčeno atorvastatinem až po dobu 3 let. Pro zahrnutí do této studie bylo nutné potvrzení HeFH a výchozí hladina LDL cholesterolu ≥ 4 mmol/l (cca 152 mg/dl). Studie zahrnovala 139 dětí ve vývojovém stupni 1 dle Tannerovy stupnice (obecně rozmezí 6 až 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 cholesterolu. 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 (+/- směrodatná odchylka) LDL cholesterolu 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 (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
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 pediatrických pacientů 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 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) či 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 (jednou denně) byla 10 mg první 4 týdny, a pokud hladina LDL-C byla $> 3,36$ mmol/l, dávka byla zvýšena na 20 mg. Atorvastatin signifikantně snížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triglyceridů a apolipoproteinu B během 26týdenní dvojité zaslepené fáze. Střední hodnota dosažené hladiny LDL-C byla 3,38 mmol/l (rozmezí: 1,81-6,26 mmol/l) ve skupině léčené atorvastatinem, v porovnání s 5,91 mmol/l (rozmezí: 3,93-9,96 mmol/l) ve skupině užívající placebo během 26týdenní dvojité zaslepené fáze.

Další pediatrická studie srovnávající atorvastatin s kolestipolem u pacientů s hypercholesterolemií ve věku 10 – 18 let prokázala, že atorvastatin (N=25) vyvolal signifikantní snížení LDL-C ve 26. týdnu ($p < 0,05$) v porovnání s kolestipolem (N=31).

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

Dlouhodobá účinnost terapie atorvastatinem v dětském věku na snížení morbidit a mortality v

dospělosti nebyla stanovena.

Evropská léková agentura upustila od požadavku 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, kombinované (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 ($C_{\max}$) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s podanou dávkou. Po perorálním podání mají potahované tablety s atorvastatinem v porovnání s perorálním roztokem 95 až 99 % biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30 %. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo first-pass metabolismu v játrech.

Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 l. Atorvastatin je vázán z více než 98 % na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové metabolity a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty jsou tyto produkty dále metabolizovány cestou glukuronidace. In vitro je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

Eliminace

Atorvastatin je vylučován žlučí po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by lék procházel signifikantní enterohepatální cirkulací. Střední eliminační poločas atorvastatinu z plasmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 hodin 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 proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších osob než u mladých dospělých jedinců, přičemž účinky na lipidy byly u obou skupin srovnatelné.

Pediatrická populace

V 8-týdenní otevřené studii byl dětem a dospívajícím (ve věku 6 – 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C ≥ 4 mmol/l podáván atorvastatin 5 nebo 10 mg 1x denně ve formě žvýkacích tablet (vývojový stupeň subjektů – stupeň 1 dle Tannerovy stupnice (n=15)), nebo atorvastatin 10 mg a 20 mg 1x denně ve formě potahovaných tablet (vývojový stupeň ≥ 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 expozic 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 účinek na lipidy.

Porucha funkce jater

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšena (zhruba 16x vyšší $C_{\max}$ a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

Polymorfismus SLC1B1

Na jaterním zpětném vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reductázy včetně atorvastatinu se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLC1B1 c. 521CC) souvisí s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC), než u osob bez této genotypové varianty (c. 521TT). Geneticky narušené jaterní zpětné vychytávání atorvastatinu je u těchto pacientů též možné. Možné důsledky na účinnost přípravku nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 4 testech in vitro a 1 testu in vivo atorvastatin nevykazoval ani mutagenní ani klastogenní potenciál. U potkanů nebyla zjištěna karcinogenita atorvastatinu, ale vysoké dávky u myší (které vedly k 6-11krát vyšší AUC než AUC₍₀₋₂₄₎ dosažené u lidí při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivnit vývoj embrya či plodu. U potkanů, králíků a psů atorvastatin neměl vliv na fertilitu a nebyl teratogenní, ovšem u dávek toxických pro matku byla pozorována fetální toxicita u potkanů a králíků. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a postnatální přežití se snížilo po expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu. U potkanů byly pozorovány důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda se atorvastatin či jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tulip 10 mg potahované tablety:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, hyprolóza, polysorbát 80, těžký oxid hořečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
Potahová vrstva: hypromelóza, hyprolóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol 6000, mastek.

Tulip 20 mg potahované tablety:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, hyprolóza, polysorbát 80, těžký oxid hořečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
Potahová vrstva: hypromelóza, hyprolóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol 6000, žlutý oxid železitý (E 172), mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr dělitelný po jedné dávce, krabička.

Velikost balení: Tulip 10 potahované tablety: 30, 60, 80, 90 potahovaných tablet.

Tulip 20 potahované tablety: 30, 60, 80, 90 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tulip 10 mg potahované tablety: 31/107/05-C

Tulip 20 mg potahované tablety: 31/108/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.4.2005

Datum prodloužení registrace: 28.7.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 5. 2023