

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Torvacard Neo 30 mg potahované tablety

Torvacard Neo 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:

Torvacard Neo 30 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 35,97 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Torvacard Neo 60 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 71,94 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Torvacard Neo 30 mg potahované tablety: světle oranžové, podlouhlé, potahované tablety s průměrnou velikostí přibližně $12,1 \pm 0,3$ mm na délku a $6,1 \pm 0,3$ mm na šířku.

Torvacard Neo 60 mg potahované tablety: oranžové, podlouhlé, potahované tablety s průměrnou velikostí přibližně $15,1 \pm 0,3$ mm na délku a $7,6 \pm 0,3$ mm na šířku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Přípravek Torvacard Neo je indikován jako doplněk k dietě ke snížení zvýšené hladiny celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B a hladiny triacylglycerolů 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.

Přípravek Torvacard Neo 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 Torvacard Neo má mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který má dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem Torvacard Neo.

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 1× denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka je 80 mg 1× denně.

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

U většiny pacientů je dávka 10 mg přípravku Torvacard Neo jednou 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 Torvacard Neo 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 buď dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně, nebo se může atorvastatin v dávce 40 mg jednou denně kombinovat se sekvestranty žlučových kyselin.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Dostupné 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.

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Torvacard Neo je nutné používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4 a 5.2). Přípravek Torvacard Neo je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu (viz bod 4.3).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Hypercholesterolemie

O podávání dětem má rozhodnout a léčbu sledovat pouze specialista se zkušenostmi v léčbě hyperlipidemie u dětí, pacienti mají být pravidelně kontrolováni a jejich odpověď na léčbu má 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. 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 farmaceutické formy/síly mohou být pro tuto populaci pacientů vhodnější.

Způsob podání

Přípravek Torvacard Neo je určen k perorálnímu podání. Jedna denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou, užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

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).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Torvacard Neo je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, uvedenou v bodu 6.1,
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz na více než trojnásobek normálních hodnot,
- v těhotenství, v období kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6),
- léčených antivirotyky 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 jejím průběhu. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšené hodnoty aminotransferáz v séru, musí být sledováni až do doby než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot sérových aminotransferáz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku přípravku Torvacard Neo snížit nebo léčbu ukončit (viz bod 4.8).

Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Torvacard Neo 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 zváženo potenciální riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgií, myositidu a myopatii, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy – potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CK), (CK > desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinemií 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, pozitivními protilátkami proti HMG CoA reductáze a zlepšením při podávání imunosupresiv.

Myasthenia gravis

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 Torvacard Neo 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 u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu kreatinkinázy (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 populace včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2).

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

Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (CK > pětinašobek horní hranice normálních hodnot) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

Měření kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, neboť to ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (CK > pětinašobek horní hranice normálních hodnot) oproti normálním hodnotám, mají být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dní.

Během léčby

- Pacienti musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázána malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (CK > pětinašobek horní hranice normálních hodnot), je vhodné léčbu přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit přerušeni léčby, i když hladiny CK jsou nižší než ≤ pětinašobek horní hranice normálních hodnot.
- Jsou-li symptomy odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podávání atorvastatinu nebo jiného statinu, v nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (CK > desetinašobek horní hranice normálních hodnot), nebo je-li diagnostikována nebo předpokládána rhabdomyolýza.

Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky

Riziko rhabdomyolýzy při užívání atorvastatinu je zvýšené při současném podávání určitých léčivých přípravků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a jiných derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (např. bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, mají být namísto těchto léčivých přípravků zváženy alternativní (ne-interaktivní) typy léčby.

V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, má být pečlivě zvážen poměr riziko/přínos souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léčivé přípravky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, je doporučena nižší maximální dávka atorvastatinu. V případě silných inhibitorů CYP3A4 má být zvážena nižší zahajovací dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování 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 Torvacard Neo a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Pediatrická populace

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 tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie statiny přerušena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mellitu 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 mellitu (glukóza nalačno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Přípravek Torvacard Neo obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 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). Současná léčba inhibitory cytochromu CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být zvýšené i při souběžném podání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mohou potencovat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a podrobnější údaje níže). Souběžnému podání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některá antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C (např. elbasvir/grazoprevir) a inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atd.) je třeba se vyvarovat. V případech kdy souběžnému podání není možné zabránit, je nutné užít nižší zahajovací a maximální dávky atorvastatinu a je doporučeno pečlivě sledovat pacienta (viz tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Při užití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Interakční studie hodnotící účinek amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známé svojí inhibiční aktivitou CYP3A4 a souběžné podání s atorvastatinem může mít za následek zvýšenou expozici atorvastatinu. Proto je při souběžném podání se středně silnými inhibitory CYP3A4 vhodné podávat nižší maximální dávku atorvastatinu a je doporučeno vhodné klinické sledování pacienta. Po zahájení léčby nebo úpravě dávky inhibitoru je doporučeno vhodné klinické sledování.

Induktory CYP3A4

Současné 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 současně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné souběžnému podání zabránit, je nutné pacienta sledovat kvůli účinnosti léčby.

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). Účinek inhibice transportních proteinů na expozici atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování kvůli účinnosti léčby (viz tabulka 1).

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

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové

Použití samotných fibrátů 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 samotného ezetimibu 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 (poměr koncentrace atorvastatinu = 0,74) při současném užívání atorvastatinu a kolestipolu. 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 bod 4.4).

Kolchicin

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

Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léky

Digoxin

Při současném opakovaném užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila 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 souběžné užívání atorvastatinu v dávce 80 mg denně a warfarinu během prvních 4 dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času (o 1,7 sekundy), který se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože bylo hlášeno

pouze několik případů klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutné u pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia 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 antikoagulantia. Při změně dávky nebo vysazení atorvastatinu se celý postup opakuje. Léčba atorvastatinem nebyla spojena s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů neužívajících antikoagulantia.

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace 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 [#]
Glekaprevir 400 mg 1× denně/ Pibrentasvir 120 mg 1× denně, 7 dnů	10 mg 1× denně po dobu 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Tipranavir 500 mg 2× denně/ Ritonavir 200 mg 2× denně, 8 dnů (14. – 21. den)	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 po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg jednorázová dávka	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1× denně po dobu 28 dnů	8,7	
Lopinavir 400 mg 2× denně/ Ritonavir 100 mg 2× denně, 14 dnů	20 mg 1× denně 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 2× denně, 9 dnů	80 mg 1× denně po dobu 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg 2× denně/ Ritonavir 300 mg 2× denně (od 5. - 7. dne, zvýšení na 400 mg 2× denně 8. den), 4. - 18. den, 30 min po podání atorvastatinu	40 mg 1× denně 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 2× denně/ Ritonavir 100 mg 2× denně, 9 dnů	10 mg 1× denně po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1× denně, 4 dny	40 mg jednorázová dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2× denně/ Ritonavir 100 mg 2× denně, 14 dnů	10 mg 1× denně po dobu 4 dnů	2,5	

Fosamprenavir 1 400 mg 2× denně, 14 dnů	10 mg 1× denně po dobu 4 dnů	2,3	
Elbasvir 50 mg 1× denně/ Grazoprevir 200 mg 1× denně, 13 dnů	10 mg, jednorázová dávka	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, jednorázová dávka	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letemovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1 250 mg 2× denně, 14 dnů	10 mg 1× denně po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1× denně*	40 mg, jednorázová dávka	1,37	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1× denně, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Erytromycin 500 mg 4× denně, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka	1,33	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4× denně, 2 týdny	10 mg 1× denně 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 4× denně, 17 dnů	10 mg 1× denně po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1× denně, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1× denně, 7 dnů (souběžné podání)	40 mg jednorázová dávka	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg 1× denně, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg jednorázová dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2× denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	1,35	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1× denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	1,03	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.

Boceprevir 800 mg 3× denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	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 (současné podávání léku a atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

Viz body 4.4 a 4.5 pro klinickou významnost.

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

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

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 1× denně po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1× denně, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin musí být klinicky sledováni.
40 mg 1× denně po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1× denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1× denně po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg jednorázová dávka	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednotlivá dávka	Tipranavir 500 mg 2× denně /ritonavir 200 mg 2× denně, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1× denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1 400 mg 2× denně, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1× denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2× denně /ritonavir 100 mg 2× denně, 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 nejzjistitelný účinek na clearance fenazonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

Těhotenství

Přípravek Torvacard Neo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost u těhotných žen nebyla doložena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jež je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů přípravek Torvacard Neo nemá být podáván těhotným ženám, ženám plánujícím těhotenství nebo pravděpodobně těhotným ženám. Léčba přípravkem Torvacard Neo má být vysazena 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 Torvacard Neo 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 Torvacard Neo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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 se 4 % pacientů 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.

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: nasofaryngitida

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, nárůst tělesné hmotnosti, anorexie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: noční můry, insomnie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, parestezie, hypestezie, 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, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem
Méně časté: zvracení, bolest horní i dolní části břicha, 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, 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, otok kloubů, bolest zad
Méně časté: bolest krku, svalová únava
Vzácné: myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu, tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou
Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Není známo: 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, pyrexie

Vyšetření

Časté: abnormální jaterní funkční testy, zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi
Méně časté: leukocyturie

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 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 10-17 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 zrání 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 jsou u dětí podobné četnosti, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých.

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

- sexuální dysfunkce,
- deprese,
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, především 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/m², zvýšení triacylglycerolů 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zvláštní léčba při předávkování přípravkem Torvacard Neo není dostupná. 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 atorvastatin 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 z 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triacylglyceroly a cholesterol zabudovány do lipoproteinů o

velmi nízké hustotě (VLDL) a plazmou jsou transportovány 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 následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím urychluje absorpci a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapřičiňuje 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 triacylglycerolů (o 14-33 %), přičemž současně 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-inzulín dependentním diabetem mellitem.

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 dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž 89 trpělo homozygotní familiární hypercholesterolemií. 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 efekt intenzivní hypolipidemické léčby pomocí atorvastatinu 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pomocí pravastatinu 40 mg na aterosklerózu koronárních arterií pomocí IVUS (intravaskulárního ultrazvuku) během angiografie u pacientů s ICHS. V tomto randomizovaném, dvojitě zaslepeném, 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 progresa 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 +2,7 % a (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 cílové parametry (např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, koronární smrt) nebyl v rámci tohoto klinického hodnocení zkoumán.

Ve skupině s atorvastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) oproti výchozí hodnotě 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) oproti základní hladině 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin rovněž vedl ke statisticky významnému snížení průměrné hodnoty TC o 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), průměrných hladin TG o 2 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) a průměrné hladiny apolipoproteinu B o 39,1 % (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin vedl k nárůstu průměrné hladiny HDL-C o 2,9 % (pravastatin: +5,6%, p = NS). Ve skupině s atorvastatinem byl zjištěn průměrný 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 nižší dávky.

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Účinek intenzivního snižování lipidů na hlavní kardiovaskulární cílové parametry nebyl v této studii sledován. Proto není klinický význam těchto výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod znám.

Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 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 parametru účinnosti (definovaného jako úmrtí 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 signifikance (souhrnně: placebo 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS byl hodnocen v randomizované, dvojitě 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, 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 = 5 168), nebo placebem (n = 5 137).

Snížení absolutního a relativního rizika atorvastatinem byla 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. 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

lěčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), ale nikoli u pacientů lěčených 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 zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ (CARDS) u pacientů s diabetem mellitus 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 lěčeni buď atorvastatinem 10 mg denně (n = 1 428), nebo placebem (n = 1 410), 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 ¹ (%)	p-hodnota
Závažné 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

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), 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 ve výskytu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině lěčené 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 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). Průměrný 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 cílového parametru 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 ≥ 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 ≥ 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.

Střední 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. Střední 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 cholesterolu ≥ 4 mmol/l (cca 152 mg/dl). Studie zahrnovala 139 dětí ve vývojovém stupni 1 dle Tannerovy stupnice (obecně rozmezí 6-10 let). Dávkování atorvastatinu (jednou denně) bylo u dětí mladších 10 let zahájeno na 5 mg (žvýkací 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 (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 (průměrný 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 pediatrických 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 agentura pro léčivé přípravky 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 (C_{max}) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Po perorálním podání mají tablety atorvastatinu v porovnání s roztokem 95-99% 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 GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

Distribuce

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

Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na ortho- 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 reduktázy ortho- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibicí atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

Eliminace

Atorvastatin je primárně vylučován žlučí po hepatální a extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by atorvastatin procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plasmu je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy 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 pacientů

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

V 8týdenní 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 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 ≥ 2 dle Tannerovy stupnice (n = 24)). V populačním farmakokinetickém modelu atorvastatinu byla jedinou další významnou proměnnou tělesná hmotnost. Zdánlivá perorální clearance atorvastatinu byla u pediatrických 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) 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 16× vyšší C_{max} a 11× vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

Polymorfismus SLOC1B1

Jaterní vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reductázy včetně atorvastatinu zahrnuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojen s 2,4× vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u subjektů bez této genotypové varianty (c.521TT). U těchto pacientů je rovněž možné geneticky zhoršené jaterní vychytávání atorvastatinu. Možné důsledky na účinek nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Atorvastatin nevykazoval ani mutagenní, ani klastogenní potenciál ve čtyřech testech *in vitro* a v jednom testu *in vivo*. Atorvastatin nebyl u potkanů kancerogenní, ale vysoké dávky podávané myším (6-11× vyšší AUC než AUC_{0-24h} dosažená u člověka při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

Z experimentálních studií se zvířaty vyplývá, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivnit vývoj embrya a plodu. U potkanů, králíků a psů neměl atorvastatin účinek na fertilitu a nebyl teratogenní, ale u dávek toxických pro matku byla u potkanů a králíků pozorována toxicita pro plod. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a poporodní přežívání bylo při expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu sníženo. U potkanů byl prokázán přechod placentou. U potkanů byly plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

uhličitan vápenatý
mikrokrytalická celulóza (E 460)
monohydrát laktózy
částečně substituovaná hyprolóza
povidon 2,5
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva tablety

hypromelóza (E 464)
makrogol 6000
oxid titaničitý (E 171)
mastek
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E172)
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr

Velikost balení: 28, 30, 50, 60, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):

Torvacard Neo 30 mg: 31/351/18-C

Torvacard Neo 60 mg: 31/353/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 6. 2023