

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ATORSTAD 10 mg potahované tablety

ATORSTAD 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 39 mg monohydrátu laktózy.

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 78 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 6 mm.

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

ATORSTAD 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.

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Obvykle se léčba zahajuje dávkou 10 mg 1x denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka je 80 mg 1x denně.

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

U většiny pacientů je dávka 10 mg atorvastatinu 1x 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 atorvastatinem 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 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 (jako je např. LDL aferéza) nebo v případech, kdy 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 žádná úprava dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Atorvastatin je nutné používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Atorvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

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).

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. Dávka přípravku má být zvolena individuálně na základě doporučeného cíle léčby. Úpravy je třeba provádět s odstupem 4 týdnů nebo delším. Titrace dávky na 80 mg denně je podporována údaji ze studií u dospělých pacientů a omezenými klinickými údaji ze studií u dětí s heterozygotní familiární 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 k léčbě pacientů mladších 10 let indikován. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

ATORSTAD je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením hladin sérových aminotransferáz na více než trojnásobek normálních hodnot
- v těhotenství, v období kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodná antikoncepční opatření (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, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot aminotransferáz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku atorvastatinu snížit nebo léčbu ukončit (viz bod 4.8).

Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit atorvastatinem 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 reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidu a myopatii, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy, potenciálně život ohrožujícího stavu charakterizovaného výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CK) ($CK > \text{desetinasobek horní hranice normálních hodnot}$), 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 hladin sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny, pozitivními protilátkami proti HMG-CoA reduktáze a zlepšením při podávání imunosupresiv.

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 starších pacientů (věk nad 70 let) je třeba zvážit nutnost měření s ohledem na přítomnost dalších 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 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 ($CK > \text{pětinásobek horní hranice normálních hodnot}$) 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 ($CK > \text{pětinásobek horní hranice normálních hodnot}$) 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 provázena malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($CK > \text{pětinásobek horní hranice normálních hodnot}$), má se léčba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky závažné a obtěžující, je vhodné zvážit přerušení léčby, i když hladiny CK jsou $\leq \text{pětinásobek horní hranice normálních hodnot}$.
- 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 klinicky významné zvýšení hladin CK ($CK > \text{desetinasobek horní hranice normálních hodnot}$), nebo je-li diagnostikována případně 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 proteáz zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a jiných fibrátů, antivirotik k léčbě hepatitidy C (např. bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází.

V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, má být pečlivě zvážen poměr rizika/přínosu 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).

ATORSTAD 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 statinu 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 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, úbytek 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 je však převáženo snížením 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 > 30 kg/m², zvýšení hladin triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

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

Pomocné látky

ATORSTAD obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek souběžně 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 proteáz zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atd.) je třeba se vyvarovat, pokud je to možné. V případech, kdy souběžnému podání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem není možné zabránit, je nutné zvážit 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 známy 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 třeba zvážit nižší maximální dávku atorvastatinu a je doporučeno vhodné klinické sledování pacienta. Po zahájení léčby nebo úpravě dávků 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 bylo 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 pacienty 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 transportérů vychytávání v játrech 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 / fibráty

Použití samotných fibrátů je občas spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší při současném užívání fibrátů s atorvastatinem. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, je nutné podávat nejnižší terapeuticky účinnou dávku atorvastatinu a náležitě pacienty sledovat (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 těchto pacientů.

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 nutná opatrnost.

Účinek 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 plazmatických koncentrací 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 byly hlášeny pouze velmi vzácné případy klinicky významných 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 nebo změnami protrombinového času u pacientů neužívajících antikoagulancia.

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 bodě 4.4 je třeba vzít v úvahu i u pediatrické populace.

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 1x denně /pibrentasvir 120 mg 1x denně, 7 dnů	10 mg 1x denně po dobu 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Tipranavir 500 mg 2x denně/ritonavir 200 mg 2x denně, 8 dnů (14.–21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případech, kdy je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno klinické sledování těchto 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 1x denně po dobu 28 dnů	8,7	
Lopinavir 400 mg 2x denně/ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	20 mg 1x denně po dobu 4 dnů	5,9	V případech, kdy je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg, je doporučeno klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2x denně, 9 dnů	80 mg 1x denně po dobu 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg 2x denně/ritonavir (300 mg 2x denně od 5.-7. dne, zvýšení na 400 mg 2x denně 8. den), 4.-18. den, 30 min po podání atorvastatinu	40 mg 1x denně po dobu 4 dnů	3,9	V případech, kdy je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 40 mg, je doporučeno klinické sledování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg 2x denně/ritonavir 100 mg 2x denně, 9 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1x denně, 4 dny	40 mg jednorázová dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	2,3	
Elbasvir 50 mg 1x denně / grazoprevir 200 mg 1x 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 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.
Nelfinavir 1 250 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.

Grapefruitová šťáva, 240 ml 1x denně*	40 mg jednorázová dávka	1,37	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1x denně, 28 dnů	40 mg jednorázová dávka	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování těchto pacientů.
Erytromycin 500 mg 4x denně, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka	1,33	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg jednorázová dávka	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4x denně, 2 týdny	10 mg 1x denně po dobu 2 týdnů	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2x denně, 24 týdnů	40 mg 1x denně po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující suspenzi hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml 4x denně, 17 dnů	10 mg 1x denně po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1x denně, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 7 dnů (souběžné podání)	40 mg jednorázová dávka	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučeno současné podání atorvastatinu s rifampicinem, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg jednorázová dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	1,35	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	1,03	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování těchto pacientů.
Boceprevir 800 mg 3x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování těchto pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.

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

Viz body 4.4 a 4.5 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 l denně po dobu 5 dnů) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5x a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reduktázy (atorvastatin a metabolity) 1,3x.

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

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Souběžně podávané léčivé přípravky		
	Léčivý přípravek/ dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg 1x denně po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1x denně, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin musí být náležitě klinicky sledováni.
40 mg 1x denně po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1x denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1x denně po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg jednorázová dávka	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednorázová dávka	Tipranavir 500 mg 2x denně /ritonavir 200 mg 2x denně, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1 400 mg 2x denně, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2x denně /ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

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

* Souběžné podávání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nezjistitelný 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

Atorvastatin 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 reduktázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž 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 nemá být atorvastatin podáván těhotným ženám, ženám plánujícím těhotenství nebo pravděpodobně těhotným. Léčba atorvastatinem má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je vyloučeno těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují 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 atorvastatin kojit (viz bod 4.3). Podávání atorvastatinu je během kojení kontraindikováno (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

Atorvastatin 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 údajů získaných z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh byl stanoven profil nežádoucích účinků atorvastatinu uvedený v následujícím přehledu.

Odhadované frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou tříděny podle následující konvence:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, amnézie

Vzácné: periferní neuropatie

Není známo: myasthenia gravis

Poruchy oka

Méně časté: rozmazané vidění

Vzácné: porucha 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 tkáň

Méně časté: kopřivka, kožní vyrážka, pruritus, alopecie

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

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

Méně časté: bolest krku, svalová únava

Vzácné: myopatie, myositida, 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 hlášen vzestup hladin aminotransferáz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) hladin sérových aminotransferáz se vyskytlo u 0,8 % pacientů léčených atorvastatinem. Toto zvýšení je závislé na dávce a u všech pacientů bylo reverzibilní.

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

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 10 do 17 let léčení atorvastatinem měli profil nežádoucích účinků obecně podobný pacientům léčeným placebem. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v obou skupinách byly, bez ohledu na zhodnocení kauzality, infekce. Ve 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 byly četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí podobné jako u dospělých

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

- sexuální dysfunkce
- deprese

- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, 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 hladin triacylglycerolů, hypertenze v anamnéze).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Zvláštní léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a hladiny CK v krevním séru. Jelikož se atorvastatin výrazně váže na plazmatické proteiny, neočekává se, že by hemodialýza významně zvýšila clearance atorvastatinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reductázy, ATC kód: C10AA05.

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reductázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu z 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou 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 reductázy 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. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin účinně snižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je skupina pacientů, která obvykle nereaguje na hypolipidemickou léčbu.

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil koncentrace 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-inzulin 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 použití ze soucitu 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 této randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, kontrolované klinické studii byl IVUS proveden při zahájení a poté po 18 měsících, a sice u 502 pacientů. Ve skupině s atorvastatinem (n=253) nebyla zjištěna žádná progresse aterosklerózy.

Střední změna celkového objemu ateromu (primární kritérium klinické studie) 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 cílové parametry (např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, koronární smrt) nebyl v rámci této klinické studie zkoumán.

Ve skupině s atorvastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu $2,04\text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9\text{ mg/dl} \pm 30$) oproti výchozí hodnotě $3,89\text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150\text{ mg/dl} \pm 28$) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu $2,85\text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110\text{ mg/dl} \pm 26$) oproti základní hladině $3,89\text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150\text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Atorvastatin rovněž vedl ke statisticky významnému snížení průměrné hodnoty TC o $34,1\%$ (pravastatin: $-18,4\%$, $p < 0,0001$), průměrných hladin TG o 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 průměrné hladiny HDL-C o $2,9\%$ (pravastatin: $+5,6\%$, $p = \text{NS}$). 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 této klinické studie 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 3 086 pacientů (atorvastatin n=1 538; placebo n=1 548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového parametru účinnosti (definovaného jako úmrtí ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou ischemií myokardu 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 myokardu. Další sekundární cílové parametry nedosáhly statistické signifikance (souhrnně: placebo $22,2\%$, atorvastatin: $22,4\%$).

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS byl hodnocen v randomizované, dvojité 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 ≥ 55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-C > 6 , periferní cévní choroba, 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).

Absolutní a relativní snížení rizika atorvastatinem bylo následující:

Příhoda	Relativní pokles rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Absolutní pokles rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatální ICHS plus 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), bylo možno sledovat prospěšný účinek z použití atorvastatinu u mužů, ale nemohl být stanoven u žen pravděpodobně v důsledku malého počtu příhod v ženské podskupině. Celková a kardiovaskulární mortalita byly číselně vyšší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), ale nedosáhly statistické významnosti. Byla nalezena statisticky významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR: 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR: 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

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

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně (n=1 428) nebo placebem (n=1 410), medián doby sledování byl 3,9 let.

Absolutní a relativní snížení rizika atorvastatinem bylo následující:

Příhoda	Relativní pokles rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Absolutní pokles 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

¹Založeno 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 pozorován příznivý trend s ohledem na úmrtnost (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem, $p=0,0592$).

Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na 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. Šedesát procent 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 v dávce 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 pediatrických pacientů 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 zdvojnásobit 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 zdvojnásobenou 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, 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 dívek s HeFH ve věku 6-15 let a léčeno atorvastatinem až po dobu 3 let. Pro zahrnutí do této studie bylo nutné potvrzení HeFH a výchozí hladina LDL-C ≥ 4 mmol/l (cca 152 mg/dl). Studie zahrnovala 139 dětí ve vývojovém stupni 1 dle Tannerovy stupnice (obecně v rozmezí 6-10 let). Dávkování atorvastatinu (jednou denně) bylo u dětí mladších 10 let zahájeno na 5 mg (žvýkáci tableta).

U dětí ve věku od 10 let bylo zahájeno na 10 mg atorvastatinu (jednou denně). U všech dětí mohla být titrována vyšší dávka k dosažení cíle $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Průměrná vážená dávka u dětí ve věku 6 až 9 let byla 19,6 mg a průměrná vážená dávka u dětí ve věku od 10 let byla 23,9 mg.

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

Údaje byly konzistentní a bez účinku léku 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 léku na tělesnou výšku, tělesnou hmotnost ani BMI podle věku či podle pohlaví.

Tabulka 3: Hypolipidemické účinky atorvastatinu 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 = cholesterol transportovaný lipoproteiny s nízkou hustotou; HDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteiny s vysokou hustotou; TG = triacylglyceroly; Apo B = apolipoprotein B; „36. měsíc/ukončení léčby“ zahrnuje údaje z konečné návštěvy u subjektů, které ukončily účast před naplánovaným časovým bodem za 36 měsíců, a také úplné 36měsíční údaje 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 (průměrný věk 14,1 roku) 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 (1x denně) byla první 4 týdny 10 mg a byla titrována na 20 mg v případě, že hladina LDL-C byla $>3,36$ mmol/l. Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze vedlo podávání atorvastatinu k významnému snížení plazmatických hladin celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triacylglycerolů 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 atorvastatinu 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 až 6 let v léčbě heterozygotní hypercholesterolemie a u dětí ve věku 0 až 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 potahované tablety atorvastatinu v porovnání s perorálním roztokem 95-99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reductázy je cca 30 %. Nízká systémová biologická dostupnost je připisována presystémové clearance na gastrointestinální sliznici 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 reductázy ortho- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibicí atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy je připisováno aktivním metabolitům.

Eliminace

Atorvastatin je vylučován především žlučí po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by atorvastatin procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu v plazmě je u člověka přibližně 14 hodin. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy je asi 20-30 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 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 pediatrickým pacientům (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 nebo 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 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 (přibližně o 20 % vyšší C_{max} a o přibližně 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 žádný vliv na plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jejich účinek na lipidy.

Porucha funkce jater

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou výrazně zvýšeny (přibližně 16x vyšší C_{max} a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým poškozením jater alkoholem (Child-Pugh skóre B).

Polymorfismus SLC1B1

Jaterní vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu zahrnuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) je spojen s 2,4x 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 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 (6-11x 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 na zvířatech vyplývá, že inhibitory HMG-CoA reduktázy 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 tablety

monohydrát laktózy
prášková celulóza
uhličitan vápenatý
předbobtnalý škrob
hypromelóza
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva tablety

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 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 blistry obsahující 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (klinické balení v blistru), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 a 500 potahovaných tablet.

nebo

OPA/Al/PVC-Al blistry obsahující 4x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1 (klinické balení v blistru), 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1, 112x1, 120x1, 180x1 a 500x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ATORSTAD 10 mg potahované tablety: 31/102/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 3. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 15.7.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2023