

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tulip 40 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 103,6 mg laktosu (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „A40“ na jedné straně a s dělicím křížem na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypercholesterolemie

Tulip je indikován jako doplněk k dietě ke snížení zvýšené hladiny celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B a hladiny triacylglycerolů u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 10 let a starších s primární hypercholesterolemií včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo s kombinovanou (smíšenou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksonovy klasifikace), pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná.

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

##### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Dávka má být zvolena individuálně podle výchozích hladin LDL-cholesterolu, cíle léčby a reakce pacienta na léčbu.

Obvyklá úvodní dávka je 10 mg jednou denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka je 80 mg atorvastatinu jednou denně.

##### Primární hypercholesterolemie a kombinovaná (smíšená) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku Tulip jednou denně dostačující. Terapeutický účinek se

objeví zpravidla za 2 týdny a maximální terapeutický účinek bývá zpravidla dosažen za 4 týdny. Účinek je při dlouhodobé terapii stálý.

#### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

Léčba se má zahájit 10 mg přípravku Tulip 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 kombinovat sekvestrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu jednou denně.

#### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií je dávka atorvastatinu 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

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

#### Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir k profylaxi cytomegalovirové infekce 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 podávaný souběžně s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

#### Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost atorvastatinu 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 musejí být pravidelně kontrolováni a jejich odpověď na léčbu musí být pravidelně vyhodnocována.

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

lčbě pacientů mladších 10 let. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, avšak na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

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

#### Způsob podání

Tulip je určen k perorálnímu podání. Každá denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou a může být užívána kdykoli během dne s jídlem nebo mezi jídly.

### **4.3 Kontraindikace**

Tulip je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot
- v těhotenství, v období kojení a u žen 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 poté v pravidelných intervalech. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky či symptomy jaterního poškození, mají být provedeny jaterní funkční testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být pečlivě sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot transamináz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku přípravku Tulip snížit nebo přípravek vysadit (viz bod 4.8).

Tulip má být používán s opatrností u pacientů, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění.

#### 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 tranzitorní ischemickou ataku (TIA), byl vyšší výskyt hemoragické CMP u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP nebo lakunární infarkt před vstupem do studie. U pacientů s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem v anamnéze není poměr rizika a přínosu 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 zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myozitidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy – potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (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 hladiny sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny, pozitivními protilátkami proti HMG-CoA reduktáze a zlepšení imunosupresiv.

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

nebo jiného statinu.

#### Před zahájením léčby

Atorvastatin je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné zjistit 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 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 přínosem a je doporučeno klinické monitorování.

Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčba nemá být zahájena.

#### Měření kreatinkinázy

Kreatinkinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, jelikož to ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK na počátku významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), měly by být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5 až 7 dnů.

#### Během léčby

- Pacient musí být požádán, aby okamžitě oznámil výskyt bolesti svalů, křečí nebo svalové slabosti, zvláště jsou-li provázeny malátností nebo horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčbu je třeba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky závažné a vyvolávají obtíže v každodenním životě, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou  $\leq 5x$  ULN.
- Jsou-li symptomy odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a za pečlivého monitorování.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se klinicky významné zvýšení hladin CK ( $> 10x$  ULN), nebo je-li diagnostikována či předpokládána rhabdomyolýza.

#### Souběžná léčba jinými léčivými přípravky

Riziko rhabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání určitých léků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir nebo inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších fibrátů, antivirotik k léčbě hepatitidy C (jako 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 zváženo poměr rizika a přínosu souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, je doporučena nižší maximální dávka atorvastatinu. Kromě toho v případě silných inhibitorů CYP3A4 by měla být zvážena nižší počáteční dávka atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Intersticiální onemocnění plic

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

#### Diabetes mellitus

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

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

Přípravek Tulip obsahuje laktosu. 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 léčivých přípravků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glycoproteinu (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 CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Toto riziko může být zvýšeno i při souběžném podávání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako fibráty a ezetimib (viz body 4.3 a 4.4).

#### Inhibitory CYP3A4

Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významnému zvýšení koncentrací atorvastatinu (viz Tab. 1 a níže uvedené konkrétní informace). Souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některá antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C (např. elbasvir/grazoprevir) a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.) má být zabráněno, kdykoli je to možné. V případech, kdy se nelze vyhnout

souběžnému podávání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem, je třeba zvážit nižší úvodní a maximální dávky atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování pacienta (viz Tab.1).

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

#### Induktory CYP 3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A4 (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru zpětného vychytávání hepatocytů OATP1B1) se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampicinem podání obou léčivých přípravků současně, protože pozdější podání atorvastatinu po podání rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám, a pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, je nutné pacienta sledovat z hlediska účinnosti léčby.

#### Inhibitory transportérů

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

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

#### Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být zvýšeno při souběžném podávání atorvastatinu a fibrátů. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, je nutné podávat nejnižší dávku atorvastatinu k dosažení terapeutického cíle a náležitě sledovat pacienta (viz bod 4.4).

#### Ezetimib

Podávání samotného ezetimibu je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být zvýšeno při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu. Doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.

#### Kolestipol

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

#### Kyselina fusidová

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

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou

vysadit léčba atorvastatinem. Viz také bod 4.4.

#### Kolchicin

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

#### Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léčivé přípravky

##### Digoxin

Při opakovaných dávkách digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg podávaných současně se plazmatická koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu mírně zvýšila. Pacienty užívající digoxin je třeba adekvátně monitorovat.

##### Perorální kontraceptiva

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

##### Warfarin

V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem, vedlo souběžné podávání 80 mg atorvastatinu denně a warfarinu k mírnému zkrácení protrombinového času asi o 1,7 vteřiny během prvních 4 dnů podávání a stav se normalizoval v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Ačkoli bylo zaznamenáno pouze několik případů klinicky významných antikoagulačních interakcí, před zahájením léčby atorvastatinem u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii je třeba určit protrombinový čas a vyšetření často opakovat během rané terapie, aby se zamezilo výskytu významných změn protrombinového času. Jakmile se prokáže stabilní protrombinový čas, lze jej monitorovat v intervalech obvykle doporučovaných u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii. Pokud se dávka atorvastatinu změní nebo lék vysadí, je třeba opakovat stejný postup. Léčba atorvastatinem nebyla spojována s krvácením či změnami protrombinového času u pacientů, kteří neužívají 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 bodu 4.4 je třeba vzít v úvahu i při léčbě dětí.

#### Lékové interakce

Tabulka 1: Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkový režim	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 8 dnů (den 14 až 21)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	Pokud je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické monitorování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg každých 8 hodin, 10 dnů	20 mg, JD	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1xd po dobu 28 dnů	8,7	

Glekaprevir 400 mg 1xd / pibrentasvir 120 mg 1xd, 7 dní	10 mg 1xd po dobu 7 dní	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir 400 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	20 mg 1xd po dobu 4 dnů	5,9	Pokud je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu nad 20 mg se doporučuje klinické monitorování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2xd, 9 dnů	80 mg 1xd po dobu 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg 2xd/ritonavir (300 mg 2xd 5. až 7. den, zvýšení na 400 mg 2xd 8. den), 4. – 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg 1xd po dobu 4 dnů	3,9	Pokud je souběžné podávání s atorvastatinem nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu nad 40 mg se doporučuje klinické monitorování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 9 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1xd, 4 dnů	40 mg JD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 4 dnů	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2xd, 14 dnů	10 mg 1xd po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1xd *	40 mg, JD	1,37	Souběžný příjem velkého množství grapefruitové šťávy s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1xd, 28 dnů	40 mg, JD	1,51	Po zahájení nebo po úpravě dávky diltiazemu se doporučuje adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg 4xd, 7 dnů	10 mg, JD	1,33	Doporučují se nižší maximální dávky a klinické monitorování těchto pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, JD	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4xd, 2 týdny	10 mg 1xd po dobu 2 týdnů	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2xd, 24 týdnů	40 mg 1xd po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida (suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého), 30 ml 4xd, 17 dnů	10 mg 1xd po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1xd, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1xd, 7 dnů (souběžně podávaný)	40 mg JD	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné

Rifampicin 600 mg 1xd, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg JD	0,20	podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Gemfibrozil 600 mg 2xd, 7 dnů	40 mg JD	1,35	Doporučuje se nižší úvodní dávka a klinické monitorování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1xd, 7 dnů	40 mg JD	1,03	Doporučuje se nižší úvodní dávka a klinické monitorování pacientů.
Boceprevir 800 mg 3xd, 7 dnů	40 mg JD	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg
Elbasvir 50 mg 1xd / grazoprevir 200 1xd, 13 dnů	10 mg JD	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Letermovir 480 mg 1xd, 10 dnů	20 mg, JD	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.

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

# Viz body 4.4 a 4.5 pro klinickou významnost.

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

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

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

Tabulka 2: Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkování	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení.
80 mg 1xd po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1xd, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně sledováni.
40 mg 1xd po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptivum 1xd, 2 měsíce - norethindron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1xd po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg JD	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, JD	Tipranavir 500 mg 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 7	1,08	Žádné zvláštní doporučení.

	dnů		
10 mg, 1xd po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

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

\* Souběžné podání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu mělo malý či nedetekovatelný vliv na clearance fenazonu.

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby používat vhodnou antikoncepci (viz bod 4.3).

##### Těhotenství

Přípravek Tulip je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost atorvastatinu u těhotných žen nebyla doložena. Nebyly provedeny žádné klinické studie s atorvastatinem u těhotných žen. Byly zaznamenány vzácné případy vrozených vad po nitroděložní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matky atorvastatinem může u plodu snížit hladiny mevalonátu, což je prekurzor biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství by mělo mít zanedbatelný vliv na dlouhodobá rizika spojená s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů by přípravek Tulip neměl být používán u těhotných žen, žen plánujících otěhotnění nebo žen, u nichž je podezření na těhotenství. Léčba přípravkem Tulip má být přerušena v průběhu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství (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 reakcí nesmějí ženy užívající přípravek Tulip kojit (viz bod 4.3). Atorvastatin je při kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Ve studiích na zvířatech atorvastatin neměl vliv na fertilitu samců a samic (viz bod 5.3).

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem zahrnující 16066 (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo) pacientů léčených průměrně 53 týdnů, 5,2 % pacientů léčených atorvastatinem léčbu vysadilo z důvodu nežádoucích reakcí v porovnání se 4,0 % pacientů léčených placebem.

Na základě údajů z klinických studií a z rozsáhlých zkušeností po uvedení na trh představuje následující tabulka profil nežádoucích účinků atorvastatinu.

Odhadované četnosti nežádoucích účinků jsou uváděny dle následující klasifikace: 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, parestézie, hypestézie, dysgeuzie, amnézie

Velmi vzácné: periferní neuropatie

Není známo: myasthenia gravis

#### Poruchy oka

Méně časté: rozmazané vidění

Vzácné: poruchy zraku

Není známo: oční forma myastenie

#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Velmi vzácné: ztráta sluchu

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: faryngolaryngeální bolest, epistaxe

#### Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nauzea, průjem

Méně časté: zvracení, bolest v nadbříšku a podbříšku, 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, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

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

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

Méně časté: bolest šíje, svalová slabost

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

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 edém, únava, pyrexie

#### Vyšetření

Časté: abnormální výsledky jaterních funkčních testů, zvýšení kreatin kinázy v krvi

Méně časté: nález leukocytů v moči.

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

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

Databáze klinické bezpečnosti 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 četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí podobné jako u dospělých.

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

- sexuální dysfunkce
- deprese
- výjimečné případy intersticiálního onemocnění plic, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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:

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

## **4.9 Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reductázy a následnou inhibicí syntézy 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. Atorvastatin vyvolává výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami složení 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 jsou shodné s výsledky u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulín dependentním diabetes mellitus.

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

#### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické, 8týdenní otevřené studii s dobrovolnou možností prodloužení bylo zařazeno 335 pacientů, z nichž u 89 byla identifikována homozygotní familiární hypercholesterolemie. U těchto 89 pacientů došlo k průměrnému procentuálnímu snížení LDL-C asi o 20 %. Atorvastatin byl podáván v dávkách až 80 mg/den.

#### Ateroskleróza

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

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

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

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

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

V této studii nebyl zkoumán vliv intenzivního snižování hladiny lipidů atorvastatinem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Proto není znám klinický význam výše uvedených výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

#### Akutní koronární syndrom

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

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

#### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ischemické choroby srdeční byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacienti byli hypertonici ve věku 40-79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC ≤ 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 mmol/l, ischemická choroba dolních končetin, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie. Ne u všech pacientů bylo odhadované riziko první kardiovaskulární příhody považováno za vysoké.

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

Absolutní a relativní snížení rizika pomocí atorvastatinu bylo následující:

Příhoda	Relativní pokles rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Absolutní pokles rizika <sup>1</sup> (%)	p-hodnota

Fatální ICHS nebo nefatální IM	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Celkové kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Celkové koronární příhody	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu střední doby sledování 3,3 roku.  
ICHS = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly signifikantně sníženy (185 vs. 212 příhod,  $p=0,17$  a 74 vs. 82 příhod,  $p=0,51$ ). V analýze podskupin založené na pohlaví (81 % mužů a 19 % žen), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale 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 terapeutická interakce v závislosti na použité antihypertenzivní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32 - 0,69),  $p = 0,00008$ ), ale nikoli u pacientů léčených atenolem (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 the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) u pacientů s diabetem II. typu, ve věku 40-75 let, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a s LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Všichni pacienti měli přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření v době studie, retinopatie, mikroalbuminurie a makroalbuminurie.

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

Absolutní a relativní snížení rizika atorvastatinem bylo následující:

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

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

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

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

#### Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60 % pacientů byli muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Střední LDL-C byl 1,9 mmol/l (73 mg/dl) během léčby atorvastatinem a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin v dávce 80 mg snižoval riziko primárního endpointu fatální nebo nefatální CMP o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p=0,05$  nebo 0,84; 95% CI, 0,7100,99 [sic]  $p=0,03$  po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1% (216/2365) u atorvastatinu vs. 8,9% (211/2366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) ve srovnání s placebem.

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

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

#### Pediatrická populace

##### *Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 6-17 let*

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

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

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

Průměrná výchozí hodnota (+/- SD) LDL-C byla 6,12 (1,26) mmol/l, což bylo cca 233 (48) mg/dl.

Konečné výsledky viz níže uvedená Tabulka 3.

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

<b>Tabulka 3 Účinky atorvastatinu na snižování lipidů u dospívajících chlapců a dívek s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (mmol/l)</b>						
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 = 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 data z konečné návštěvy u subjektů, které ukončily účast před naplánovaným časovým bodem za 36 měsíců a také úplná 36měsíční data od subjektů, které dokončily 36měsíční účast; "\*\*" = N pro 30. měsíc tohoto parametru bylo 207; "\*\*\*" = N pro výchozí hodnotu tohoto parametru bylo 270; "\*\*\*\*" = N pro 36. měsíc/ukončení léčby tohoto parametru bylo 243; "#" = g/l pro Apo B.

#### *Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 10-17 let*

Do dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie následované otevřenou fází bylo zahrnuto 187 chlapců a dívek po menarché ve věku 10-17 let (střední věk 14,1 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) nebo těžkou hypercholesterolemií. Tito pacienti byli na dobu 26 týdnů randomizováni buď do skupiny s atorvastatinem (n=140), nebo placebem (n=47), a poté byl všem po dobu dalších 26 týdnů podáván atorvastatin. Dávka atorvastatinu (1x 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, 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 součtu 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 léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atorvastatinem u dětí ve věku 0-6 let v léčbě heterozygotní hypercholesterolemie a u dětí ve věku 0-18 let v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, smíšené hypercholesterolemie, primární hypercholesterolemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1.

Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glycoproteinu (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 účinky na lipidy byly u obou skupin srovnatelné.

#### *Pediatriká populace*

V 8týdenní otevřené studii byl dětem a dospívajícím (ve věku 6-17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l podáván atorvastatin 5 nebo 10 mg 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  $\geq 2$  dle Tannerovy stupnice (n=24)). V populačním farmakokinetickém modelu atorvastatinu byla jedinou další významnou proměnnou tělesná hmotnost. Zdánlivá perorální clearance atorvastatinu byla u 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 – plocha pod křivkou) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

### *Porucha funkce ledvin*

Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jeho účinek na lipidy.

### *Porucha funkce jater*

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

### *Polymorfismus SLOC1B1*

Na jaterním zpětném vychytávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozici atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) souvisí s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u osob bez této genotypové varianty (c. 521TT). Geneticky narušené jaterní zpětné vychytávání atorvastatinu je u těchto pacientů též možné. Možné důsledky na účinnost přípravku nejsou známy.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro:*

Mikrokrystalická celulóza  
Uhličitan vápenatý  
Laktosa (ve formě monohydrátu)  
Sodná sůl karboxymetylškrobu  
Hydroxypropylcelulóza  
Polysorbát 80  
Magnesium stearát

#### *Potahová vrstva:*

Hypromelosa  
Makrogol 6000  
Oxid titaničitý (E 171)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání:

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v Al/Al nebo PVC/PE/PVDC/Al blistrech a vloženy do krabičky nebo jsou baleny v HDPE lahvičkách zavřených uzávěrem s vysoušedlem.

Velikosti balení:

Al/Al blistry: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100 potahovaných tablet.

PVC/PE/PVDC/Al blistry: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100 potahovaných tablet

Lahvičky: 100, 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

31/726/10-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.09.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 18.6.2014

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2023