

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atorvastatin +pharma 10 mg potahované tablety

Atorvastatin +pharma 20 mg potahované tablety

Atorvastatin +pharma 40 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg, 20 mg nebo 40 mg (ve formě atorvastatinum calcicum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Atorvastatin +pharma 10 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 7 mm.

Atorvastatin +pharma 20 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 9 mm.

Atorvastatin +pharma 40 mg: bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměru 8,2 x 17 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypercholesterolemie

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

Atorvastatin 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 Atorvastatin +pharma má mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který má dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem Atorvastatin +pharma.

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

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

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

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku Atorvastatin +pharma 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 přípravkem Atorvastatin +pharma 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 až 80 mg denně (viz. bod 5.1). Atorvastatin se má u těchto pacientů podávat jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.

#### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

### Pacienti s poruchou funkce jater

Atorvastatin +pharma je nutné užívat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Atorvastatin +pharma je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu (viz bod 4.3).

### Použití u starších pacientů

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 je doporučená zahajovací dávka atorvastatinu 10 mg denně s titrací až na 20 mg denně. Titrace má být prováděna na základě individuální odpovědi a snášenlivosti u dotyčného pediatrického pacienta. Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů léčených dávkou vyšší než 20 mg, což odpovídá dávce 0,5 mg/kg, jsou omezené.

S léčbou u dětí ve věku 6-10 let jsou pouze malé zkušenosti (viz bod 5.1). Atorvastatin není k léčbě pacientů mladších 10 let indikován.

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

### Způsob podání

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

### Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

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

## **4.3 Kontraindikace**

Atorvastatin +pharma 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 s 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 antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

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

## Vliv na játra

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v jejím průběhu. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy poškození jater, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být sledováni až do doby než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot transamináz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku přípravku Atorvastatin +pharma snížit nebo léčbu ukončit (viz bod 4.8).

Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Atorvastatin +pharma s opatrností.

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

V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů bez ischemické choroby srdeční (ICHS), kteří nedávno prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA), byl vyšší výskyt hemoragické CMP u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Zvýšené riziko platí zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP nebo lakunární infarkt před vstupem do studie. Pro pacienty s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem v anamnéze není poměr riziko-přínos při užívání atorvastatinu 80 mg zcela jasný a před zahájením léčby má být pečlivě zváženo potenciální riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

## Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductázy, může mít ve vzácných případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myozitidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CK) (více než desetinasobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinemií a myoglobinurií, které mohou vést k renálnímu selhání.

## Před zahájením léčby

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

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu
- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rabdomyolýzu
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba důkladně zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem a doporučuje se pečlivé klinické monitorování. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (>5x ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

## Měření kreatinkinázy

Kreatinkinázu CK nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, protože toto ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (>5x horní hranice normálních hodnot), oproti normálním hodnotám, mají být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dnů.

### Během léčby

- Pacienti musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště jsou-li provázeny malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovy hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (>5x ULN), musí se léčba ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a jsou obtěžující, je třeba zvážit ukončení léčby, a to i když jsou hladiny CK nižší než  $\leq 5x$  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 pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se klinicky významné zvýšení hladin CK (více než 10x ULN) nebo je-li diagnostikována případně předpokládána rhabdomyolýza.

### Současná léčba s 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 a inhibitory HIV proteázy včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a jiných fibrátů, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází.

Velmi vzácně byly během léčby nebo po léčbě statiny, včetně atorvastatinu, hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována slabostí proximálních svalů a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvávají i po přerušení léčby statiny.

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

Atorvastatin +pharma 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

Údaje o bezpečnosti léčby ve vztahu k vývoji dětí nebyly sledovány (viz bod 4.8).

### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8), byly výjimečně zaznamenány případy intersticiálního plicního onemocnění. Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a celkové zhoršování zdravotního stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být statinová terapie přerušena.

### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřeváží 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 triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

### Pomocné látky

Atorvastatin +pharma obsahuje laktosu. Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy-galaktózy.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

## **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 proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současná léčba inhibitory 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 jinými léčivými přípravky, které mohou potencovat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib (viz bod 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. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitorů HIV proteázy včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.) je třeba se vyvarovat. V případech, kdy souběžnému podání není možné zabránit, je nutné užít nižší zahajovací a maximální dávky atorvastatinu a je doporučeno pečlivě sledovat pacienta (viz Tabulka 1).

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

#### Induktory CYP3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampicinem podání obou léčivých přípravků současně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné souběžnému podání zabránit, je nutné pacienta sledovat kvůli účinnosti léčby.

#### Inhibitory transportérů

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Účinek inhibice transportních proteinů na koncentraci 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).

#### Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s účinky na svaly, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání fibrátů s atorvastatinem. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, je nutné podávat nejnižší terapeuticky účinnou dávku atorvastatinu a náležitě sledovat pacienta (viz bod 4.4).

### Ezetimib

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

### Kolestipol

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly sníženy při současném užívání přípravku Atorvastatin +pharma a kolestipolu (asi o 25%). Hypolipidemický účinek však byl vyšší při současném podávání přípravku Atorvastatin +pharma 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 přípravkem Atorvastatin +pharma. **Viz také bod 4.4.**

### Kolchicin

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

### Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léky

#### Digoxin

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

#### Perorální kontraceptiva

Současné užívání přípravku Atorvastatin +pharma a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu.

#### Warfarin

V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem, vedlo současné užívání atorvastatinu v dávce 80 mg denně a warfarinu během prvních 4 dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času (o 1,7 sekundy), které se znormalizovalo během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože bylo hlášeno pouze několik případů klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutné u pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia zjistit protrombinový čas před zahájením léčby atorvastatinem a poté opět na začátku léčby k potvrzení, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po potvrzení stabilního



protrombinového času je vhodné protrombinový čas sledovat v obvyklých intervalech doporučených pro pacienty užívající kumarinová 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 bodu 4.4 je třeba vzít v úvahu i při léčbě dětí.

Tabulka 1: Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávané léčivé přípravky a dávkovací režim	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Změna v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2x denně/ Ritonavir 200 mg 2x denně, 8 dnů (14.–21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	↑ 9,4x	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno klinické sledování pacientů.
Telaprevir 750 mg po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg jednorázová dávka	↑ 7,9x	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	↑ 8,7x	
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po dobu 7 dní	↑ 8,3x	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	20 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 5,9x	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2x denně, 9 dnů	80 mg 1x denně po dobu 8 dnů	↑ 4,4x	
Sachinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir (300 mg 2x denně od 5.-7. dne, zvýšení na 400	40 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 3,9x	ccV případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší

mg 2x denně 8. den), 4.-18. den, 30 min po podání atorvastatinu			udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 40 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Darunavir 300 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 9 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 3,3x	
Itrakonazol 200 mg 1x denně, 4 dny	40 mg jednorázová dávka	↑ 3,3x	
Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 2,5x	
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 2,3x	
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jednorázově	↑ 1,95x	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1250 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	↑ 1,7x <sup>^</sup>	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1x denně*	40 mg, jednorázová dávka	↑ 37%	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1x denně, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka	↑ 51%	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Erythromycin 500 mg 4x denně, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka	↑ 33% <sup>^</sup>	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka	↑ 18%	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4x denně, 2 týdny	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↓ méně než 1% <sup>^</sup>	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující	10 mg 1x denně po	↓ 35% <sup>^</sup>	Žádné zvláštní

hydroxidy hořčíku a hliníku, 30 ml 4x denně, 2 týdny	dobu 4 týdnů		doporučení.
Efavirenz 600 mg 1x denně, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	↓ 41%	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 7 dnů (souběžné podání)	40 mg jednorázová dávka	↑ 30%	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg jednorázová dávka	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	↑ 35%	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	↑ 3%	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Boceprevir 800 mg 3x denně, 7 dnů	40 mg jednorázová dávka	↑ 2,3x	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.

& Uvedeno jako x-násobek změny reprezentující jednoduchý poměr mezi souběžným podáním a atorvastatinem samotným (t.j. 1x = žádná změna). Údaje uvedené jako % změna reprezentují relativní % rozdíl k atorvastatinu samotnému (t.j. 0 % = žádná změna).

# 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) mohou zvýšit AUC atorvastatinu 2,5x a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reductázy (atorvastatinu a metabolitů).

^ Celková aktivita ekvivalentní atorvastatinu

Nárůst je označen “↑”, pokles “↓”.

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkování	Souběžně podávané léčivé přípravky		
	Léčivý přípravek/ Dávka (mg)	Změna v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg 1x denně po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1x denně, 20 dnů	↑ 15%	Pacienti užívající digoxin musí být klinicky sledováni.
40 mg 1x denně po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1x denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1x denně po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg jednorázová dávka	↑ 3%	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednorázová dávka	Tripranavir 500 mg 2x denně/ritonavir 200 mg 2x denně, 7 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1400 mg 2x denně, 14 dnů	↓ 27%	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.

& Údaje uvedené v % reprezentují relativní % rozdíl k atorvastatinu samotnému (t.j., 0% = žádná změna).

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

Nárůst je označen “↑”, pokles “↓”.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku

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

##### Těhotenství

Atorvastatin +pharma je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost atorvastatinu u těhotných žen nebyla dosud stanovena. 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 Atorvastatin +pharma nemá být užíván u těhotných žen, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba přípravkem Atorvastatin +pharma má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není. (viz bod 4.3).

### Kojení

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

### Fertilita

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

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

Atorvastatin +pharma má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem zahrnující 16066 pacientů léčených v průměru 53 týdnů (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo), ukončilo léčbu atorvastatinem kvůli nežádoucím účinkům 5,2 % pacientů ve srovnání se 4,0 % pacientů užívajících placebo.

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

Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny podle následující konvence: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), 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, nárůst tělesné hmotnosti, anorexie.

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté: noční můry, insomnie.

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy.

Méně časté: závrať, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, amnézie.

Vzácné: periferní neuropatie.

#### Poruchy oka

Méně časté: zastřené vidění.

Vzácné: poruchy zraku.

#### 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 horní i dolní části břicha, říhání, pankreatitida.

#### Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida.

Vzácné: cholestáza

Velmi vzácné: jaterní selhání

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: kopřivka, kožní vyrážka, pruritus, alopecie

Vzácné: angioneurotický edém, bulózní dermatitida, včetně erythema multiforme, 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 krku, svalová únava.

Vzácné: myopatie, myozitida, rabdomyolýza, 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 otoky, únava, horečka.

### Vyšetření

Časté: abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi.

Méně časté: přítomnost bílých krvinek v moči.

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

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

### Pediatrická populace

Databáze klinické bezpečnosti zahrnuje údaje o bezpečnosti u 249 pediatrických pacientů, kterým byl podáván atorvastatin, z nichž 7 pacientů bylo mladších 6 let, 14 pacientů bylo ve věku 6-9 let a 228 pacientů bylo ve věku 10-17 let.

### Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

### Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha

### Vyšetření

Časté: zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení sérové kreatinkinázy

Na základě dostupných údajů se u dětí očekávají stejné četnosti, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých. O dlouhodobé bezpečnosti u dětí je v současnosti pouze omezené množství údajů.

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

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

## 4.9 Předávkování

Zvláštní léčba při předávkování přípravkem Atorvastatin +pharma neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a CK v séru. Jelikož se atorvastatin výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení jeho vyloučení význam.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA05

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

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

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

Ve studiích sledujících vliv různých dávek na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30 % – 46 %), LDL-C (o 41 % – 61 %), apolipoproteinu B (o 34 % – 50 %) a triglyceridů (o 14 % – 33 %), přičemž současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-C a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliární hypercholesterolemií a smíšenou hyperlipidemií včetně pacientů s non-inzulin dependentním diabetem mellitem.

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

#### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické 8týdenní otevřené studii s dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž 89 trpělo homozygotní familiární hypercholesterolemií. U těchto 89



pacientů bylo průměrné snížení LDL-C 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 (intravascular ultrasound) během angiografie u pacientů s ICHS. V tomto randomizovaném, dvojitě zaslepeném, multicentrickém, kontrolovaném klinickém hodnocení byl IVUS proveden při zahájení a poté po 18 měsících, a sice u 502 pacientů. Ve skupině s atorvastatinem (n=253) nebyla zjištěna žádná 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 cílové parametry (např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, koronární smrt) nebyl v rámci tohoto klinického hodnocení zkoumán.

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

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

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

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

### Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 pacientů (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (definovaného jako úmrtí ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující na snížení rizika o 16 % (p=0,048). K tomuto výsledku přispělo především 26 % (p=0,018) snížení hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou ischemií.

Další sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické signifikance (souhrnně: placebo 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %)

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

#### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

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

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byla následující:

Příhoda	Relativní pokles rizika (%)	Počet příhod (Atorvastatin vs placebo)	Absolutní pokles rizika (%) <sup>1</sup>	Hladina významnosti (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 interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojitě 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, retinopatie, mikroalbuminurie a makrolalbuminurie.

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

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byly následující:

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

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

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

Nebyl nalezen rozdíl účinku léčby v závislosti na pohlaví pacienta, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině 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). 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% (216/2365) 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 pediatrické populace 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.

#### Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u pediatrické populace ve věku 10-17 let

Do dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie následované otevřenou fází bylo zahrnuto 187 chlapců a dívek po menarche 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, triglyceridů a apolipoproteinu B. Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze byla střední hodnota dosažené hladiny LDL-C 3,38 mmol/l (rozmezí: 1,81-6,26 mmol/l) ve skupině užívající atorvastatin, v porovnání s 5,91 mmol/l (rozmezí: 3,93-9,96 mmol/l) ve skupině užívající placebo.

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Atorvastatin se po perorálním podání rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Po perorálním podání je biologická dostupnost potahovaných tablet atorvastatinu 95 až 99 % v porovnání s biologickou dostupností roztoku. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je přibližně 30 %. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance ve sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo metabolismu prvního průchodu v játrech.

### Distribuce

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

### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na ortho- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty, jsou tyto látky dále metabolizovány cestou glukuronidace. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reduktázy ortho- a parahydroxylovými

metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

### Eliminace

Atorvastatin je vylučován převážně žlučí po metabolizaci v játrech i extrahepatálně. Nezdá se však, že by lék procházel významnou enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20-30 hod. vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multidrug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

### Zvláštní skupiny pacientů

- Starší pacienti: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších osob než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky jsou srovnatelné s populací mladších pacientů.
- 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 Tannerova 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 u žen odlišné než u mužů (zhruba o 20 % vyšší  $C_{max}$  a o 10 % nižší AUC – plocha pod křivkou). Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.
- Pacienti s poruchou funkce ledvin: Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jejich účinek na lipidy.
- Pacienti s poruchou funkce jater: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou výrazně zvýšeny (zhruba 16x vyšší  $C_{max}$  a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh B).
- Polymorfismus SLOC1B1: Jaterní vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu zapojuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfizmem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 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 známe.

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

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

Z experimentálních studií se zvířaty vyplývá, že inhibitory HMG-CoA 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 pozorovaná 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:

Mannitol (E421)

Mikrokrytalická celulóza

Uhličitan vápenatý (E170)

Povidon K-30

Sodná sůl kroskarmelózy

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelóza 2910/6 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 6000.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry (OPA-Al-PVC/Al): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 tablet pro všechny síly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Rakousko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Atorvastatin +pharma 10 mg - 31/109/10-C  
Atorvastatin +pharma 20 mg – 31/110/10-C  
Atorvastatin +pharma 40 mg – 31/111/10-C

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

10.2.2010/2.5.2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 4. 2019