

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatin Teva 10 mg  
Atorvastatin Teva 20 mg  
Atorvastatin Teva 30 mg  
Atorvastatin Teva 40 mg  
Atorvastatin Teva 60 mg  
Atorvastatin Teva 80 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (vo forme vápenatej soli atorvastatínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Atorvastatin Teva 10 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Rozmer: približne 8 mm x 4 mm.

Atorvastatin Teva 20 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „20“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Rozmer: približne 10 mm x 6 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Atorvastatin Teva 30 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „30“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Rozmer: približne 12 mm x 6 mm.

Atorvastatin Teva 40 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „40“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Rozmer: približne 13 mm x 7 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Atorvastatin Teva 60 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „60“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Rozmer: približne 14 mm x 8 mm.

Atorvastatin Teva 80 mg: biele až takmer biele, eliptické, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „80“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Rozmer: približne 16 mm x 9 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikácie

### Hypercholesterolémia

Atorvastatin Teva je indikovaný ako doplnok k diéte na zníženie zvýšených hladín celkového cholesterolu (celkový-C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a triglyceridov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), keď diéta a iné nefarmakologické postupy nie sú dostatočne účinné.

Atorvastatin Teva je indikovaný aj na zníženie hladín celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok k iným liečebným metódam na zníženie hladiny lipidov (napr. aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)) alebo ak takéto liečebné metódy nie sú dostupné.

### Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov, o ktorých sa predpokladá, že majú vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok pri úprave ďalších rizikových faktorov.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Pred začatím liečby Atorvastatinom Teva sa má pacient nastaviť na štandardnú nízkocholesterolovú diétu a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby Atorvastatinom Teva.

Dávka sa má určiť individuálne podľa východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu, cieľa liečby a pacientovej odpovede na liečbu.

Zvyčajná počiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávky sa má vykonávať v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

### *Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia*

Pre väčšinu pacientov je postačujúca dávka Atorvastatinu Teva 10 mg jedenkrát denne. Terapeutický účinok sa prejaví do 2 týždňov a maximálny terapeutický účinok sa zvyčajne dosiahne do 4 týždňov. Účinok je počas dlhodobej liečby zachovaný.

### *Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia*

Pacienti majú začať liečbu Atorvastatinom Teva 10 mg denne. Dávky sa majú určiť individuálne a upravovať v 4-týždňových intervaloch až na 40 mg denne. Potom sa dávka môže zvýšiť buď na maximálne 80 mg denne, alebo sa podáva 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne v kombinácii so sekvestrantom žlčových kyselín.

### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia*

Sú dostupné iba obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Dávka atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne (pozri časť 5.1). Atorvastatín sa má používať ako doplnok k iným liečebným metódam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéza) u týchto pacientov alebo ak takéto liečebné metódy nie sú dostupné.

### *Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia*

V skúšaní primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Na dosiahnutie hladín (LDL-) cholesterolu zodpovedajúcich súčasným odporúčaniam môžu byť potrebné vyššie dávky.

### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

Atorvastatín sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene používať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s aktívnym ochorením pečene je použitie Atorvastatínu Teva kontraindikované (pozri časť 4.3).

### *Súbežné užívanie s inými liekmi*

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C ako elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie spolu s atorvastatínom nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

### *Starší pacienti*

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky sú podobné ako u bežnej populácie.

### *Pediatrická populácia*

#### Hypercholesterolémia:

Liečbu u detí majú vykonávať iba lekári so skúsenosťami s liečbou detskej hyperlipidémie a pacienti sa majú pravidelne kontrolovať, aby sa posúdil priebeh liečby.

U pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 rokov a starších sa odporúča začať dávkou 10 mg atorvastatínu denne (pozri časť 5.1).

Dávka sa môže zvýšiť na 80 mg denne, podľa odpovede a znášanlivosti. Dávky sa majú individualizovať podľa odporúčaného terapeutického cieľa. Úpravy sa majú robiť v intervaloch 4 týždne alebo dlhšie. Titrácia dávky na 80 mg denne je podporovaná údajmi zo štúdie u dospelých a obmedzenými klinickými údajmi zo štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Existujú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku od 6 do 10 rokov odvodené z otvorených štúdií. Atorvastatín nie je indikovaný na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Iné liekové formy/sily môžu byť vhodnejšie pre túto skupinu pacientov.

#### Spôsob podávania

Atorvastatín Teva sa užíva perorálne. Každá denná dávka atorvastatínu sa užíva naraz celá a môže sa užívať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Atorvastatín Teva je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- s aktívnym ochorením pečene alebo s neobjasneným, pretrvávajúcim zvýšením hodnôt sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice referenčného rozpätia.
- počas gravidity, v období dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).
- liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie pečene

Funkčné vyšetrenia pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby. Funkčné vyšetrenia pečene sa tiež majú vykonať u pacientov, u ktorých sa vyvinú akékoľvek prejavy alebo príznaky možného poškodenia pečene. Pacientov, u ktorých sa zistia zvýšené hladiny transamináz, je potrebné sledovať, pokiaľ sa ich hodnoty neupraví.

Pri pretrvávajúcom zvýšení hladín transamináz nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*Upper Limit of Normal*, ULN) sa odporúča dávku Atorvastatinu Teva znížiť alebo liečbu ukončiť (pozri časť 4.8).

Atorvastatin Teva sa má užívať opatrne u pacientov, ktorí nadmerne požívajú alkohol a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

### Prevenia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu („*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*“, SPARCL)

V *post-hoc* analýze podtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez ischemickej choroby srdca (ICHs), ktorí nedávno prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), bol v porovnaní s placebom vyšší výskyt hemoragických cievnych mozgových príhod u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo najmä u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali v anamnéze hemoragickú cievnu mozgovú príhodu alebo lakunárny mozgový infarkt. U pacientov, ktorí majú v anamnéze hemoragickú cievnu mozgovú príhodu alebo lakunárny mozgový infarkt, je pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu neistý, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

### Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže mať v zriedkavých prípadoch vplyv na kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré môžu progredovať do rabdomyolýzy, čo je potenciálne fatálny stav charakterizovaný výrazným zvýšením hodnot kreatínkinázy (CK) (nad 10-násobok ULN), do myoglobínémie a myoglobínúrie, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi, pozitívnej anti-HMG-CoA-reduktázovej protilátke a zlepšeniu pomocou imunosupresív.

### Myasténia gravis a okulárna myasténia

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo okulárnu myasténiu (pozri časť 4.8). Atorvastatin Teva sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

### Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať opatrne pacientom s predisponovanými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Pred začatím liečby statínmi sa má hladina kreatínkinázy stanoviť v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreóza,
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových ochorení,
- predchádzajúca anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi,
- predchádzajúca anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo nadmerné požívanie alkoholu,
- potreba takéhoto vyšetrenia sa má zvážiť u starších pacientov (vo veku > 70 rokov), ak sú u nich prítomné iné predisponujúce faktory pre vznik rabdomyolýzy,

- stavy, kde sa môžu vyskytnúť zvýšené plazmatické koncentrácie, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a v ďalších osobitných skupinách pacientov vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2).

V takýchto prípadoch sa riziko liečby musí starostlivo zvážiť vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (na viac ako 5-násobok ULN), liečba sa nesmie začať.

#### *Stanovenie hladín kreatínkinázy*

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú stanovovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek novej alternatívnej príčiny zvýšenia hladín CK, keďže to sťažuje interpretáciu zistených hodnôt. Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (na viac ako 5-násobok ULN), musí sa znovu stanoviť po 5 až 7 dňoch kvôli potvrdeniu výsledkov.

#### *Počas liečby*

- Pacienti majú byť požiadaní, aby ihneď nahlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, najmä ak sú sprevádzané malátnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa u neho stanoviť hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú významne zvýšené (na viac ako 5-násobok ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné ťažkosti, má sa zvážiť prerušenie liečby, dokonca aj vtedy, ak sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq 5$ -násobok ULN.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa upravujú, je možné uvažovať o opätovnom nasadení atorvastatínu alebo o nasadení alternatívneho statínu, a to za použitia najnižšej dávky a pri súčasnom dôkladnom sledovaní pacienta.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde ku klinicky významnému zvýšeniu hodnôt CK (nad desaťnásobok ULN) alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

#### *Súbežná liečba inými liekmi*

Riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovír a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) liečby.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Ak pacienti užívajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu. V prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zvážiť nižšia počiatočná dávka atorvastatínu a odporúča sa dôkladné klinické monitorovanie u týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA reduktázy (napr. atorvastatínu) a daptomycínu (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby Atorvastatínom Teva u pacientov užívajúcich daptomycín, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevážia riziko. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, hladiny CK sa majú merať 2-3-krát týždenne a u pacientov sa majú pozorne sledovať akékoľvek prejavy alebo symptómy, ktoré by mohli predstavovať myopatiu.

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovou liečbou kyselinou fusidovou alebo počas 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. V prípade pacientov, u ktorých je užívanie systémovej liečby kyselinou fusidovou považované za nevyhnutné, má byť liečba statínmi prerušená po celú dobu

trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia kyseliny fusidovej a statínov, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený o potrebe vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže znovu začať sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebné dlhodobé podávanie systémovej liečby kyselinou fusidovou, napríklad pri liečbe závažných infekcií, sa má potreba súbežného podávania Atorvastatinu Teva s kyselinou fusidovou zvážiť z prípadu na prípad a pod prísny lekársky dohľadom.

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi jeho prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravia (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta vzniklo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

#### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínom. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Pediatrická populácia

V trojročnej štúdií na základe hodnotenia celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8) nebol pozorovaný žiadny klinicky významný vplyv na rast a pohlavné dospievanie.

#### Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Účinok iných súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečenečných transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (*organic anion-transporting polypeptide* 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie atorvastatínu a zvýšeniu rizika myopatie. Riziko môže byť tiež zvýšené pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A4*

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výraznému zvýšeniu koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a špecifické informácie nižšie). Ak je to možné, silné inhibítory CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV-proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.) sa nemajú súbežne podávať. V prípadoch, kde je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné,

sa majú zväziť nižšie počiatočné a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta (pozri Tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie bolo pozorované pri podávaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín neboli vykonané. O amiodaróne a verapamile je známe, že inhibujú aktivitu CYP3A4 a ich súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenie expozície atorvastatínu. Preto sa má zväziť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta, ak sa súbežne používa so stredne silnými inhibítormi CYP3A4. Odporúča sa náležité klinické sledovanie po začatí liečby alebo po úprave dávky inhibítora.

#### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Kvôli duálnemu mechanizmu interakcie rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia hepatálneho vychytávania transportéra OATP1B1) sa odporúča simultánne podávanie atorvastatínu s rifampicínom, keďže oneskorené podávanie atorvastatínu po podaní rifampicínu je spojené so signifikantným znížením plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentráciu atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy a ak je súbežné podávanie nevyhnutné, pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska účinnosti.

#### *Inhibítory transportérov*

Inhibítory transportných proteínov môžu zvyšovať systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú inhibítory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t. j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Účinok inhibície hepatálneho vychytávania transportérov na expozíciu atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri Tabuľku 1).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časť 4.4).

#### *Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej*

Použitie fibrátov v monoterapii sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolózy. Riziko týchto účinkov môže byť zvýšené pri súbežnom užívaní derivátov kyseliny fibrovej a atorvastatínu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie liečebného účinku a pacient musí byť starostlivo sledovaný (pozri časť 4.4).

#### *Ezetimib*

Použitie ezetimibu v monoterapii sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolózy. Riziko týchto účinkov môže byť zvýšené pri súbežnom užívaní ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa starostlivé klinické sledovanie týchto pacientov.

#### *Kolestipol*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolestipolu väčší než pri podávaní oboch liečiv v monoterapii.

#### *Kyselina fusidová*

Pri súbežnom podávaní systémovej liečby kyselinou fusidovou so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolózy. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamika alebo farmakokinetika alebo obe) zatiaľ nie je známy. U pacientov, ktorým bola podávaná táto kombinácia, boli hlásené prípady rabdomyolózy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov).

Pokiaľ je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

#### *Kolchicín*

Hoci sa interakčné štúdie s kolchicínom a atorvastatínom nevykonali, pri súbežnom podávaní kolchicínu s atorvastatínom boli hlásené prípady myopatie, preto sa má postupovať opatrne pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom.

#### *Daptomycín*

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA reduktázy (napr. atorvastatínu) s daptomycínom boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa primerané klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

#### Účinok atorvastatínu na súbežne podávané lieky

##### *Digoxín*

Súbežné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu mierne zvýšilo rovnovážne koncentrácie digoxínu. Pacientov užívajúcich digoxín je potrebné náležite sledovať.

##### *Perorálne kontraceptíva*

Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnym kontraceptívom viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

##### *Warfarín*

V klinickej štúdiu u pacientov dlhodobo užívajúcich warfarín spôsobilo súbežné podávanie 80 mg atorvastatínu denne s warfarínom malé skrátenie protrombínového času asi o 1,7 sekundy počas prvých 4 dní podávania, ktorý sa vrátil k normálnym hodnotám do 15 dní liečby atorvastatínom. Aj napriek tomu, že boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významnej interakcie s antikoagulanciami, protrombínový čas má byť stanovený pred začatím liečby atorvastatínom u pacientov, ktorí užívajú antikoaguliá kumarínového typu a dostatočne často po začatí liečby na to, aby bolo zrejmé, že nedošlo k výraznej zmene protrombínového času. Po ustálení protrombínového času môže byť protrombínový čas sledovaný v bežných intervaloch, ktoré sú odporúčané u pacientov liečených antikoagulanciami kumarínového typu. Pri zmene dávky atorvastatínu alebo pri prerušení liečby sa má zopakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí nie sú liečení antikoagulanciami.

#### Pediatrická populácia

Liekové interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Vyššie uvedené interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 sa majú vziať do úvahy u pediatrickej populácie.

#### Liekové interakcie

**Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu**

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
glekaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	10 mg OD, počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).
tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň	9,4	V prípadoch, keď je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekročte



telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg, SD	7,9	10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, keď je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 20 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5. – 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. – 18. deň, 30 min. po dávke atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, keď je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu vyšších ako 40 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	
itraconazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčania.
grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Súbežné požívanie veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa neodporúča.
diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	1,51	Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávky diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.

amlodipín 10 mg, jednorazová dávka	80 mg, SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčania.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčania.
kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčania.
antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčania.
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčania.
rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne)	40 mg, SD	1,12	Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne podávanie atorvastatínu s rifampicínom a klinické monitorovanie.
rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg, SD	0,20	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg, SD	1,35	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg, SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru.

& Predstavuje pomer liečob (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

# Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných pomocou CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitovej šťavy malo za následok tiež pokles AUC aktívneho orthohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych (atorvastatínu a metabolitov) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

\*\* Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8 až 16 hodín po podaní dávky.

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (*bis in die*) = dvakrát denne; TID (*ter in die*) = trikrát denne; QID (*quater in die*) = štyrikrát denne

**Tabuľka 2: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov**

Atorvastatín a dávkovacia schéma	Súbežne podávaný liek		
	Liek/Dávka (mg)	Pomer AUC&	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.

40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - noretindrón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žiadne osobitné odporúčania.
80 mg OD počas 15 dní	* fenazón, 600 mg, SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg OD počas 4 dní	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg OD počas 4 dní	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčania.

& Predstavuje pomer liečob (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

\* Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (*bis in die*) = dvakrát denne

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať vhodný typ antikoncepcie (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

Atorvastatín je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola preukázaná. U gravidných žien neboli robené žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom. Vyskytli sa zriedkavé hlásenia o kongenitálnych anomáliách po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba atorvastatínom u matky môže znížiť hladiny mevalonátu u plodu, ktorý je prekursor biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a prerušenie liečby liekmi znižujúcimi hladinu tukov počas tehotenstva má iba malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Preto sa Atorvastatin Teva nemá používať u žien, ktoré sú tehotné, pokúšajú sa otehotnieť alebo majú podozrenie, že sú tehotné. Liečba Atorvastatinom Teva má byť prerušená počas tehotenstva alebo dotedy, kým sa nepotvrdí, že žena nie je tehotná (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sú atorvastatín alebo jeho metabolity vylučované do ľudského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné koncentráciám v mlieku (pozri časť 5.3). Z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich účinkov ženy užívajúce Atorvastatin Teva nesmú dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

V štúdiách na zvieratách atorvastatín nemal vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atorvastatín Teva má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s atorvastatínom so 16 066 pacientmi (8 755 liečených atorvastatínom oproti 7 311 užívajúcich placebo) liečených priemerne 53 týždňov, 5,2 % pacientov

liečených atorvastatínom prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov v porovnaní s 4,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlej skúsenosti po uvedení lieku na trh uvádza nasledujúca tabuľka profil nežiaducich účinkov atorvastatínu.

Odhadované frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

#### Infekcie a nákazy

Časté: nazofaryngitída

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopenia

#### Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie

Veľmi zriedkavé: anafylaxia

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hyperglykémia

Menej časté: hypoglykémia, zvýšenie telesnej hmotnosti, anorexia

#### Psychické poruchy

Menej časté: nočné mory, nespavosť

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: závraty, parestézia, hypestézia, dysgeúzia, amnézia

Zriedkavé: periférna neuropatia

Neznáme: myasténia gravis

#### Poruchy oka

Menej časté: nejasné videnie

Zriedkavé: porucha zraku

Neznáme: okulárna myasténia

#### Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus

Veľmi zriedkavé: strata sluchu

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: faryngolaryngálna bolesť, epistaxa

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, flatulencia, dyspepsia, nauzea, hnačka

Menej časté: vracanie, bolesť brucha v hornej a dolnej časti, grganie, pankreatitída

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: hepatitída

Zriedkavé: cholestáza

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: urtikária, kožná vyrážka, pruritus, alopecia

Zriedkavé: angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, lichenoidná reakcia na liek

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia, bolesť končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, bolesť chrbta  
Menej časté: bolesť krku, svalová únava  
Zriedkavé: myopatia, myozitída, rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendinopatia, niekedy skomplikovaná natrhnutím  
Veľmi zriedkavé: syndróm podobný lupusu  
Neznáme: nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: gynekomastia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: malátnosť, asténia, bolesť na hrudníku, periférny edém, únava, horúčka

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne hodnoty pečeňových testov, zvýšenie kreatínkinázy v krvi  
Menej časté: prítomnosť bielych krviniek v moči

Tak ako pri užívaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy bol u pacientov užívajúcich atorvastatín hlásený vzostup hladín sérových transamináz. Tieto zmeny boli zvyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (nad trojnásobok hornej hranice referenčného rozpätia) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Toto zvýšenie záviselo od dávky a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

K zvýšeniu hodnôt sérovej kreatínkinázy (CK) nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia došlo u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobne ako pri užívaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy v klinických skúšaníach. K zvýšeniu hodnôt nad 10-násobok hornej hranice referenčného rozpätia došlo u 0,4 % pacientov liečených atorvastatínom (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 10 až 17 rokov liečení atorvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný profilu u pacientov užívajúcich placebo, najčastejšími nežiaducimi účinkami pozorovanými v oboch skupinách, bez ohľadu na hodnotenie príčinných súvislostí, boli infekcie. V trojročnej štúdií na základe hodnotenia celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti nebol pozorovaný žiadny klinicky významný vplyv na rast a pohlavné dospievanie. Profil bezpečnosti a znášanlivosti u pediatrických pacientov bol podobný známemu bezpečnostnému profilu atorvastatínu u dospelých pacientov.

Databáza klinickej bezpečnosti obsahuje údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov bolo vo veku < 6 rokov, 121 pacientov vo veku 6 až 9 rokov a 392 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí od 10 do 17 rokov. Na základe dostupných údajov je frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí podobná ako u dospelých.

#### Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia,
- depresia,
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4),
- diabetes mellitus: frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Špeciálna liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta je potrebné liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. Majú sa vykonať funkčné vyšetrenia pečene a majú sa monitorovať hladiny CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, neočakáva sa, že hemodialýza významne zvýši klírens atorvastatínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy  
ATC kód: C10AA05

#### Mechanizmus účinku

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť obmedzujúci enzým zodpovedný za premenu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triglyceridy a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (*Very Low-Density Lipoproteins*, VLDL) a uvoľňované do plazmy, ktorou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov na povrchu pečeneých buniek, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL.

#### Farmakodynamické účinky

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín vyvoláva výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptoru spojené s priaznivou zmenou v kvalite cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá zvyčajne neodpovedá na liečbu hypolipidemikami.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickej štúdii sledujúcej odpoveď na liečbu v závislosti od dávky sa preukázalo, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 % – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triglyceridov (14 % – 33 %), pričom vytvára vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú konzistentné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým od inzulínu.

Bolo dokázané, že zníženie hladín celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňovej nezaslepenej štúdii umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov s dobrovoľnou pokračujúcou fázou s rôznym trvaním bolo zaradených 335 pacientov, pričom u 89 z nich bola diagnostikovaná homozygotná familiárna hypercholesterolémia.

U týchto 89 pacientov bolo priemerné percentuálne zníženie LDL-C približne 20 %. Atorvastatín bol podávaný v dávkach až do 80 mg/deň.

#### Ateroskleróza

V štúdií REVERSAL („*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering*“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg a štandardného stupňa zníženia lipidov pravastatínom 40 mg na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas angiografie. V tomto randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom, kontrolovanom klinickom skúšaní bol IVUS vykonaný na začiatku a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná hodnota zmeny v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania -0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a +2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdií nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na kardiovaskulárne koncové ukazovatele (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znížil na priemernú hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu o 34,1 % (pravastatín: -18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov o 20 % (pravastatín: -6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: +5,6 %, p = nesignifikantné „NS“). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávkovaní 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Účinok intenzívneho znižovania lipidov na hlavné kardiovaskulárne koncové ukazovatele sa v tejto štúdií neskúmal. Preto klinický význam týchto výsledkov s ohľadom na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod nie je známy.

#### Akútny koronárny syndróm

V štúdií MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3 086 pacientov (atorvastatín n = 1 538; placebo n = 1 548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou anginou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa, definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitovanie pri zástave srdca alebo angina pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúca hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre anginu pectoris s prejavmi ischemie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne koncové ukazovatele nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdií MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

#### Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov ischemickej choroby srdca bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA

(„*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*“ = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby anginy pectoris a s hladinami celkového cholesterolu  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek  $\geq 55$  rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, celkový C: HDL-C  $> 6$ , ochorenie periférnych ciev, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacientom sa podávala antihypertenzná liečba (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín v dávke 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika <sup>1</sup> (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné výkony	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup>Na základe rozdielu v hrubej miere príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa významne neznižili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientok (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa významná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenznej liečby v úvode štúdie. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa pri užívaní atorvastatínu významne znížil u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznižil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov kardiovaskulárneho ochorenia sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebo kontrolovanej štúdií CARDS („*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*“ = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku 40 – 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s hodnotou LDL-cholesterolu  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a s hodnotou triglyceridov  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom v dávke 10 mg denne (n = 1 428), alebo placebo (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:



Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika <sup>1</sup> (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, smrť pri akútnej forme ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, cievna mozgová príhoda)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup>Na základe rozdielu v hrubej miere príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiaden rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v skupine užívajúcej placebo oproti 61 úmrtiam v skupine užívajúcej atorvastatín,  $p = 0,0592$ ).

#### Rekurentná cievna mozgová príhoda

V štúdií SPARCL (Prevenia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu) sa hodnotil účinok 80 mg atorvastatínu denne alebo placebo na výskyt cievnej mozgovej príhody u 4 731 pacientov, ktorí mali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov a nemali pozitívnu anamnézu ischemickej choroby srdca (ICHS). 60 % pacientov boli muži vo veku 21 – 92 rokov (priemerný vek 63 rokov) a ich priemerná východisková hodnota LDL-cholesterolu bola 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Priemerná hodnota LDL-cholesterolu počas liečby atorvastatínom bola 73 mg/dl (1,9 mmol/l) a 129 mg/dl (3,3 mmol/l) počas liečby placebom. Medián sledovania bol 4,9 rokov.

Atorvastatín v dávke 80 mg znižoval riziko primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bol výskyt fatálnej alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody, o 15 % (HR 0,85; 95 % IS, 0,72 – 1,00;  $p = 0,05$  alebo 0,84; 95 % IS, 0,71 – 0,99;  $p = 0,03$  po úprave vzhľadom na východiskové faktory) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri podávaní atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

V *post-hoc* analýze znižoval atorvastatín v dávke 80 mg výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody (218/2 365, 9,2 % oproti 274/2 366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragickej cievnej mozgovej príhody (55/2 365, 2,3 % oproti 33/2 366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ) v porovnaní s placebom.

- Riziko vzniku hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali hemoragickú cievnu mozgovú príhodu v anamnéze (7/45 pri atorvastatíne oproti 2/48 pri placebe; HR 4,06; 95 % IS, 0,84 – 19,57) a riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody bolo v oboch skupinách podobné (3/45 pri atorvastatíne oproti 2/48 pri placebe; HR 1,64; 95 % IS, 0,27 – 9,82).
- Riziko vzniku hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí už pri zaradení do štúdie mali v anamnéze lakunárny mozgový infarkt (20/708 pri atorvastatíne oproti 4/701 pri placebe; HR 4,99; 95 % IS, 1,71 – 14,61), ale u týchto pacientov bolo tiež znížené riziko vzniku ischemickej cievnej mozgovej príhody (79/708 pri atorvastatíne oproti 102/701 pri placebe; HR 0,76; 95 % IS, 0,57 – 1,02). Je možné, že výsledné riziko vzniku

cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s lakunárnym mozgovým infarktom v anamnéze, ktorí užívajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s hemoragickou cievnou mozgovou príhodou v anamnéze bola celková mortalita pri podávaní atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe. V podskupine pacientov s lakunárnym mozgovým infarktom v anamnéze bola celková mortalita pri podávaní atorvastatínu 10,9 % (77/708) oproti 9,1 % (64/701) pri placebe.

### Pediatrická populácia

#### *Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 6 – 17 rokov*

Osem týždňová nezaslepená štúdia na zhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a tolerability atorvastatínu bola vykonaná u detí a dospelých s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovými hodnotami LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Celkovo bolo zaradených 39 detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku od 6 do 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku od 10 do 17 rokov a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$ .

Počiatková dávka atorvastatínu bola 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet v skupine A a 10 mg denne vo forme tablety v skupine B. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak účastník nedosiahol cieľové hodnoty LDL-C  $< 3,35$  mmol/l v 4. týždni a ak bol atorvastatín dobre tolerovaný.

Priemerné hodnoty LDL-C, celkového cholesterolu, VLDL-C a Apo B sa znížili v 2. týždni u všetkých účastníkov. U účastníkov, ktorých dávka sa zdvojnásobila, bolo pozorované ďalšie zníženie už po 2 týždňoch pri prvom meraní po zvýšení dávky. Priemerné percento zníženia lipidových parametrov bolo podobné v oboch skupinách bez ohľadu na to, či účastník dostával pôvodnú iniciálnu dávku alebo zdvojnásobenú dávku. V 8. týždni bola v priemere percentuálna zmena LDL-C a celkového cholesterolu oproti východiskovej hodnote približne 40 % a 30 %, v uvedenom poradí, v rámci rozsahu expozícií.

Do druhej, otvorenej, jednoramennej štúdie bolo zahrnutých 271 detí s HeFH mužského a ženského pohlavia vo veku 6 až 15 rokov a liečených atorvastatínom po dobu až troch rokov. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenú HeFH a východiskovú hladinu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí vo vývoji štádiu 1 podľa Tannerovej stupnice (všeobecne v rozsahu 6 až 10 rokov). Začiatková dávka atorvastatínu (raz denne) bola 5 mg (žuvacia tableta) u detí mladších ako 10 rokov. U detí vo veku 10 rokov a starších bola začiatková dávka 10 mg atorvastatínu (raz denne). U všetkých detí bola možná titrácia na vyššie dávky na dosiahnutie cieľa  $< 3,35$  mmol/l pre LDL-C. Priemerná vážená dávka u detí vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a priemerná vážená dávka u detí vo veku 10 rokov a starších bola 23,9 mg.

Priemerná východisková hodnota (+/- SD) LDL-C bola 6,12 (1,26) mmol/l, čo zodpovedalo približne 233 (48) mg/dl. Konečné výsledky nájdete v tabuľke 3 nižšie.

Údaje boli u pediatrických a dospelých účastníkov s HeFH užívajúcich atorvastatín počas 3-ročnej štúdie konzistentné a bez účinku lieku na ktorýkoľvek parameter rastu a vývoja (napr. výška, telesná hmotnosť, BMI, štádium podľa Tannerovej stupnice, hodnotenie skúšajúceho pre celkové dospievanie a vývoj). Pri návšteve sa nezaznamenal žiadny účinok lieku hodnotený skúšajúcim, ktorý by sa týkal výšky, telesnej hmotnosti, BMI podľa veku alebo podľa pohlavia.

<b>Tabuľka 3: Účinky atorvastatínu na zníženie lipidov u dospelých chlapcov a dievčat s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (mmol/l)</b>						
Časový bod	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Počiatková hodnota	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**

30. mesiac	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. mesiac/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***
<p>TC = celkový cholesterol; LDL-C = lipoproteíny s nízkou hustotou; HDL-C = lipoproteíny s vysokou hustotou; TG = triglyceridy; Apo B = apolipoproteín B; „36. mesiac/ET“ zahŕňa údaje z poslednej návštevy účastníkov, ktorí ukončili svoju účasť pred plánovaným koncovým časovým bodom 36 mesiacov, ako aj úplné 36-mesačné údaje účastníkov, ktorí dokončili 36-mesačnú účasť; „*“ = N v 30. mesiaci pre tento parameter bola hodnota 207; „***“ N pri východiskovej hodnote pre tento parameter bola hodnota 270; „**“ = N v 36. mesiaci/ET pre tento parameter bola hodnota 243; „#“=g/l pre Apo B.</p>						

### Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 10 – 17 rokov

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií nasledovanej nezaslepenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchálnych dievčat vo veku od 10 do 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (FH) alebo závažnou hypercholesterolémiou randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala atorvastatín (n = 140) alebo placebo (n = 47) počas 26 týždňov a následne všetci dostávali atorvastatín ďalších 26 týždňov. Dávkovanie atorvastatínu (jedenkrát denne) bolo 10 mg počas prvých 4 týždňov a dávka sa titrovala na 20 mg, ak hladiny LDL-C boli > 3,36 mmol/l. Atorvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triglyceridov a apolipoproteínu B počas 26 týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Priemerné dosiahnuté hodnoty LDL-C boli 3,38 mmol/l (v rozmedzí: 1,81 – 6,26 mmol/l) v skupine liečenej atorvastatínom v porovnaní s 5,91 mmol/l (v rozmedzí: 3,93 – 9,96 mmol/l) v skupine dostávajúcej placebo počas 26 týždňovej dvojito zaslepenej fázy.

Ďalšia pediatrická štúdia porovnávajúca atorvastatín s kolestipolom u pacientov s hypercholesterolémiou vo veku 10 – 18 rokov ukázala, že atorvastatín (N = 25) spôsobil signifikantné zníženie LDL-C v 26. týždni (p < 0,05) v porovnaní s kolestipolom (N = 31).

Štúdia umožňujúca poskytnúť liek pacientovi z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku („*compassionate use study*“) u pacientov so závažnou hypercholesterolémiou (vrátane homozygotnej hypercholesterolémie) zahŕňala 46 pediatrických pacientov liečených atorvastatínom v titrovanej dávke podľa odpovede (niektorí účastníci dostávali 80 mg atorvastatínu denne). Štúdia trvala 3 roky: LDL-cholesterol sa znížil o 36 %.

Dlhodobá účinnosť liečby atorvastatínom v detstve na zníženie morbidít a mortality v dospelosti nebola stanovená.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim atorvastatín u detí vo veku od 0 do 6 rokov pri liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie a u detí od 0 do 18 rokov pri liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie ( $c_{max}$ ) sa dosiahnu do 1 až 2 hodín. Rozsah absorpcie sa zvyšuje úmerne dávke atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita voči HMG-CoA-reduktáze je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo „first-pass“ metabolizmu v pečeni.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže na plazmatické bielkoviny z  $\geq 98\%$ .

#### Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne produkty beta-oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. V podmienkach *in vitro* je inhibícia HMG-CoA-reduktázy orto- a parahydroxylovanými metabolitmi rovnocenná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity voči HMG-CoA-reduktáze sa pripisuje aktívnym metabolitom.

#### Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Zdá sa však, že atorvastatín nepodlieha významnej enterohepatálnej recirkulácii. U ľudí je priemerný polčas eliminácie atorvastatínu z plazmy približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity voči HMG-CoA-reduktáze je približne 20 až 30 hodín vďaka príspevku aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

#### Ďalšie osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších pacientov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na hladiny lipidov boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.

##### *Pediatrická populácia*

V nezaslepanej 8-týždňovej štúdií boli pediatrickí pacienti (vo veku 6 – 17 rokov) v Tannerovom štádiu 1 (N = 15) a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$  (N = 24) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovým LDL-C  $\geq 4$  mmol/l liečení 5 alebo 10 mg žuvacími tabletami atorvastatínu alebo 10 alebo 20 mg filmom obalenými tabletami atorvastatínu jedenkrát denne. Jedinou signifikantnou premennou v atorvastatínovom farmakokinetickom populačnom modeli bola telesná hmotnosť. Zdanlivý klírens atorvastatínu podaného perorálne u detí sa ukázal byť podobný ako u dospelých pri prepočítaní vzhľadom na telesnú hmotnosť. Rovnaké zníženie LDL-C a celkového cholesterolu bolo pozorované pri expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

##### *Pohlavie*

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie  $c_{max}$  a približne o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinkoch na hladiny lipidov medzi mužmi a ženami.

##### Porucha funkcie obličiek

Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie atorvastatínu alebo jeho aktívnych metabolitov ani na ich účinok na hladiny lipidov.

##### Porucha funkcie pečene

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (hodnota  $c_{max}$  približne 16-násobne a hodnota AUC približne 11-násobne) u pacientov s chronickým ochorením pečene zapríčineným konzumáciou alkoholu (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie).

##### SLCO1B1 polymorfizmus

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy vrátane atorvastatínu v pečeni sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne, ktorý kóduje OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) než u osôb bez tejto genotypovej varianty (c.521TT). U týchto pacientov je takisto možná geneticky podmienená porucha vychytávania atorvastatínu v pečeni. Možné následky na účinnosť nie sú známe.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nevykazoval mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 testov *in vitro* a v 1 *in vivo* teste. Zistilo sa, že atorvastatín nebol u potkanov karcinogénny, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6- až 11-násobne vyššej AUC<sub>0-24h</sub> než je dosiahnutá u ľudí pri najvyšších dávkach) ukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samičiek.

V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu vplývať na vývin embrya alebo plodu. U potkanov, králikov a psov atorvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri dávkach toxických pre matku bola pozorovaná toxicita plodu u potkanov a králikov. Vývin mláďat potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie bolo skrátené počas expozície potkaních matiek vysokým dávkam atorvastatínu. U potkanov existujú dôkazy o prechode liečiva placentou. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné ako v materskom mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)  
uhličitan vápenatý (E 170)  
maltóza  
sodná soľ kroskarmelózy (E 466)  
polysorbát 80 (E 433)  
metakremičitan horečnato-hlinitý  
stearát horečnatý (E 470b)

#### Filmový obal

hypromelóza (E 464)  
hydroxypropylcelulóza (E 463)  
trietyl-citrát (E 1505)  
polysorbát 80 (E 433)  
oxid titaničitý (E 171)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVDC-Al blister: 30 mesiacov  
PA/Al/PVC-Al blister: 3 roky  
HDPE fľaša: 3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PA/Al/PVC-Al blistre obsahujúce 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 105 filmom obalených tabliet a blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 10x1, 14x1, 15x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 alebo 105x1 filmom obalená tableta.

PVC/PVDC-Al blistre obsahujúce 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 105 filmom obalených tabliet.

Atorvastatin Teva 10 mg a Atorvastatin Teva 40 mg:

HDPE fľaša s PP viečkom obsahujúca 28, 30, 50, 90, 100, 250 alebo 500 filmom obalených tabliet.

Atorvastatin Teva 20 mg:

HDPE fľaša s PP viečkom obsahujúca 28, 30, 50, 90, 100, 250, 500 alebo 1 000 filmom obalených tabliet.

Atorvastatin Teva 30 mg a Atorvastatin Teva 60 mg:

HDPE fľaša s PP viečkom obsahujúca 28, 30, 50, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Atorvastatin Teva 80 mg:

HDPE fľaša s PP viečkom obsahujúca 28, 30, 50, 90, 100 alebo 250 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Atorvastatin Teva 10 mg: 31/0003/25-S  
Atorvastatin Teva 20 mg: 31/0004/25-S  
Atorvastatin Teva 30 mg: 31/0005/25-S  
Atorvastatin Teva 40 mg: 31/0006/25-S  
Atorvastatin Teva 60 mg: 31/0007/25-S  
Atorvastatin Teva 80 mg: 31/0008/25-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

1/2025