

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatin Medreg 10 mg  
Atorvastatin Medreg 20 mg  
Atorvastatin Medreg 40 mg  
Atorvastatin Medreg 80 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Atorvastatin Medreg 10 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

*Atorvastatin Medreg 20 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

*Atorvastatin Medreg 40 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

*Atorvastatin Medreg 80 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocné látky so známym účinkom:

*Atorvastatin Medreg 10 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 41,179 mg monohydrátu laktózy.

*Atorvastatin Medreg 20 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 82,358 mg monohydrátu laktózy.

*Atorvastatin Medreg 40 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 164,716 mg monohydrátu laktózy.

*Atorvastatin Medreg 80 mg:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 329,433 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

*Atorvastatin Medreg 10 mg:*

Biele, oválne (9,2 mm x 4,7 mm x 2,7 mm), bikonvexné filmom obalené tablety, označené „MA” na jednej strane a „1” na druhej strane.

*Atorvastatin Medreg 20 mg:*

Biele, oválne (12,1 mm x 6,5 mm x 3,4 mm), bikonvexné filmom obalené tablety, označené „MA” na jednej strane a „2” na druhej strane.

*Atorvastatin Medreg 40 mg:*

Biele, oválne (15,4 mm x 8,1 mm x 4,4 mm), bikonvexné filmom obalené tablety, označené „MA” na jednej strane a „3” na druhej strane.

*Atorvastatin Medreg 80 mg:*

Biele, oválne (19,4 mm x 10,4 mm x 5,5 mm), bikonvexné filmom obalené tablety, označené „MA” na jednej strane a „4” na druhej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

#### Hypercholesterolémia

Atorvastatin Medreg je indikovaný ako podporná liečba so súbežne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu (celkový-C), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov alebo starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

Atorvastatin Medreg je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako podporná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

#### Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u dospelých, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako podporná liečba k úprave ďalších rizikových faktorov.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

Pred začatím liečby Atorvastatinom Medreg sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim na zníženie cholesterolu, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby Atorvastatinom Medreg.

Dávka má byť individuálna v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

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

Pre väčšinu pacientov je dávka Atorvastatinu Medreg 10 mg jedenkrát denne dostačujúca.

Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej liečbe trvalý.

#### *Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia*

Pacienti majú začať liečbu Atorvastatinom Medreg 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať adsorbent žlčových kyselín v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia*

K dispozícii sú 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 u týchto pacientov používať ako podporná liečba k ďalšej hypolipidemickej liečbe (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

### *Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia*

V skúšaní primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

Atorvastatín sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Atorvastatín je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

### *Súbežné podávanie s inými liekmi*

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

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

### *Staršie osoby*

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

### *Pediatická populácia*

#### Hypercholesterolémia

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

Pre pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 rokov a viac sa odporúča začať dávkou 10 mg atorvastatínu denne (pozri časť 5.1). Dávku možno zvýšiť až na 80 mg denne podľa odpovede na liečbu a tolerancie. Dávky by mali byť individualizované podľa odporúčaného cieľa liečby. Úpravy by mali prebiehať v intervaloch 4 týždňov alebo dlhších. Titrácia dávky na 80 mg denne je podporená údajmi zo štúdie u dospelých a obmedzenými klinickými údajmi zo štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

U detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 6 až 10 rokov sú odvodené z otvorených štúdií len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Atorvastatín nie je indikovaný na liečbu pacientov mladších ako 10 rokov. Súčasné dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné pripraviť žiadne odporúčanie ohľadom dávkovania.

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

#### Spôsob podávania

Atorvastatín Medreg je určený na perorálne podanie. Každá denná dávka atorvastatínu sa podáva celá naraz a môže sa podať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

### 4.3 Kontraindikácie

Atorvastatin Medreg je kontraindikovaný u pacientov:

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Vplyvy na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormalizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu atorvastatínom ukončiť (pozri časť 4.8).

Atorvastatin sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu 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 (CMP) u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo zvlášť u pacientov s hemoragickou CMP v anamnéze alebo lakunárnym mozgovým infarktom pri vstupe do štúdie. U pacientov s prekonanou hemoragickou CMP alebo lakunárnym mozgovým infarktom je pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu nejasný, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej CMP (pozri časť 5.1).

#### Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatin, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt kreatínkinázy (CK) (> 10-krát ULN), myoglobínémiou a myoglobínúriou, ktoré môžu viesť ku 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.

#### *Pred liečbou*

Atorvastatin sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota CK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- Porucha funkcie obličiek.
- Hypotyreóza.
- Pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej poruchy.
- Pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi.
- Pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu.
- U starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy.

- Situácie, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických podskupín (pozri časť 5.2).

V takýchto prípadoch sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa nesmie začať.

#### *Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy*

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

#### *Počas liečby*

- Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, zvlášť, ak je sprevádzaná celkovým pocitom nepohodlia alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú denný diskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq$  5-krát ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CK (> 10-krát 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 transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir 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) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) terapie.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti dostávajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu. Navyše, v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zvážiť nižšia začiatková dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne s liekovými formami kyseliny fusidovej na systémové použitie alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je systémové použitie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa liečba statínmi musí počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť. U pacientov užívajúcich kombináciu kyseliny fusidovej a statínov boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých smrteľných prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený o tom, že má v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečbu statínmi možno obnoviť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, keď je potrebná predĺžená systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe závažných infekcií, musí byť potreba súbežného podávania atorvastatínu a kyseliny fusidovej zvážaná len pre jednotlivý prípad a pod podrobným lekársnym dohľadom.

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. atorvastatín) a daptomycínu môže existovať zvýšené riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.5). Má sa zväziť dočasné prerušenie podávania Atorvastatínu Medreg u pacientov užívajúcich daptomycín. To neplatí, ak prínos súbežného podávania bude prevyšovať riziko. Ak sa súbežnému podávaniu nedá zabrániť, hladiny CK je potrebné merať 2- až 3-krát týždenne a pacientov je potrebné pozorne sledovať, či sa u nich nevyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli predstavovať myopatiu.

#### Pediatrická populácia

V 3-ročnej štúdii založenej na hodnotení celkového dospelovania a vývinu, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na rast a pohlavné dospelovanie (pozri časť 4.8).

#### Intersticiálna choroba pľúc

Pri používaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálnej choroby pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavila intersticiálna choroba pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

#### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že skupinovým účinkom statínov je zvýšenie hladiny glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby. U rizikových pacientov (s hladinami glykémie nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšenými triacylglycerolmi, hypertenziou) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Myasténia gravis

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

#### Pomocné látky

Atorvastatín Medreg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečenevých 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 proteínu multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) a proteínu rezistencie voči 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 ku zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liečivami, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A4*

Ukázalo sa, že silné inhibitory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a nižšie uvedené osobitné informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítorov HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liečiv s atorvastatínom, majú sa zväziť nižšie východiskové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta (pozri Tabuľku 1).

Stredne silné inhibitory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť koncentrácie atorvastatínu v plazme (pozri Tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodarón ako aj verapamil inhibujú aktivitu CYP3A4 a ich súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínu. Preto sa pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zväziť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávke inhibítora.

#### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom sa odporúča vďaka duálnemu mechanizmu interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania prostredníctvom transportéra OATP1B1 v hepatocytoch), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené so významným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy, a ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti.

#### *Inhibitory transportérov*

Inhibitory transportných proteínov (napr. cyklosporín, letermovir) môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania prostredníctvom transportérov v hepatocytoch na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri Tabuľku 1).

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

#### *Gemfibrozil/fibráty*

Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolózy. Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri súbežnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, musí sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4).

#### *Ezetimib*

Použitie ezetimibu samotného je spojené s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolózy. Riziko týchto účinkov môže byť preto pri súbežnom použití ezetimibu a atorvastatínu zvýšené. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.

#### *Kolestipol*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom užívaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolestipolom ako pri podávaní každého lieku samostatne.

### *Kyselina fusidová*

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej a statínov. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická alebo farmakokinetická alebo oboje) nie je zatiaľ známy. U pacientov dostávajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane úmrtí).

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou potrebná, liečba atorvastatínom sa musí počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť (pozri časť 4.4).

### *Kolchicín*

Pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie, hoci interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom zatiaľ neboli uskutočnené, preto treba dávať pozor pri predpisovaní atorvastatínu spolu s kolchicínom.

### *Daptomycín*

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

### Vplyv atorvastatínu na súbežne podávané liečivá

#### *Digoxín*

Pri súbežnom opakovanom podávaní digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu. Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.

#### *Perorálne kontraceptíva*

Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

#### *Warfarín*

V klinickej štúdiu u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú liečbu warfarínom, súbežné užívanie atorvastatínu 80 mg s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času asi o 1,7 sekundy, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť normalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa protrombínový čas musí stanoviť pred začatím liečby atorvastatínom a dostatočne často stanovovať počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej signifikantnej zmene protrombínového času. Akonáhle je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. Ak sa dávka atorvastatínu zmení alebo sa liečba preruší, musí sa opakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá.

### Pediatrická populácia

Liekové interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u detí a dospievajúcich nie je známy. Vyššie spomínané interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 sa majú vziať u detí a dospievajúcich do úvahy.

### Liekové interakcie

#### Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liečiv na farmakokinetiku atorvastatínu

| Súbežne podávané liečivo 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/<br>Ritonavir 200 mg BID, 8 dní<br>(14. až 21. deň)   | 40 mg na 1. deň,<br>10 mg na 20. deň | 9,4  | V prípadoch, keď je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekročte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.  |
| Telaprevir 750 mg q8h, 10 dní   | 20 mg, SD                            | 7,9  |   |
| Cyklosporín 5,2 mg/kg/deň,<br>stabilná dávka  | 10 mg OD počas<br>28 dní             | 8,7  |   |
| Lopinavir 400 mg BID/<br>Ritonavir 100 mg BID,<br>14 dní  | 20 mg OD počas<br>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,<br>9 dní  | 80 mg OD počas<br>8 dní              | 4,5  |   |
| Sachinavir 400 mg BID/<br>Ritonavir (300 mg BID<br>od 5. – 7. dňa, zvýšenie<br>na 400 mg BID na 8. deň),<br>4. – 18. deň, 30 min. po<br>dávke atorvastatínu | 40 mg OD počas<br>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/<br>Ritonavir 100 mg BID, 9 dní  | 10 mg OD počas<br>4 dní              | 3,4  |   |
| Itrakonazol 200 mg OD,<br>4 dni   | 40 mg SD                             | 3,3  |   |
| Fosamprenavir 700 mg BID/<br>Ritonavir 100 mg BID,<br>14 dní  | 10 mg OD počas<br>4 dní              | 2,5  |   |
| Fosamprenavir 1 400 mg<br>BID, 14 dní   | 10 mg OD počas<br>4 dní              | 2,3  |   |
| Elbasvir 50 mg<br>OD/grazoprevir 200 mg OD,<br>13 dní   | 10 mg SD                             | 1,95 | Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.  |
| Letemovir 480 mg OD,<br>10 dní  | 20 mg SD                             | 3,29 | Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letemovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.   |
| Nelfinavir 1 250 mg BID,<br>14 dní  | 10 mg OD počas<br>28 dní             | 1,74 | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Grapefruitová šťava, 240 ml<br>OD *   | 40 mg, SD                            | 1,37 | Súbežný príjem veľkých množstiev grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa neodporúča.  |
| Diltiazem 240 mg OD,<br>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,<br>7 dní   | 10 mg, SD                   | 1,33   | Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.   |
| Amlodipín 10 mg,<br>jednorazová dávka  | 80 mg, SD                   | 1,18   | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Cimetidín 300 mg QID,<br>2 týždne  | 10 mg OD počas<br>2 týždňov | 1,00   | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Kolestipol 10 mg BID,<br>24 týždňov  | 40 mg OD počas<br>8 týždňov | 0,74** | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Antacidová suspenzia<br>hydroxidu horečnatého<br>a hydroxidu hlinitého, 30 ml<br>QID, 17 dní | 10 mg OD počas<br>15 dní    | 0,66   | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Efavirenz 600 mg OD,<br>14 dní   | 10 mg počas<br>3 dní        | 0,59   | Žiadne osobitné odporúčania.  |
| Rifampicín 600 mg OD,<br>7 dní<br>(podávaný súbežne)   | 40 mg, SD                   | 1,12   | Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním.                                   |
| Rifampicín 600 mg OD,<br>5 dní (samostatné dávky)  | 40 mg, SD                   | 0,20   |   |
| Gemfibrozil 600 mg BID,<br>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,<br>7 dní  | 40 mg, SD                   | 2,3    | Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.<br>Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru. |

& Predstavuje podiel 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 liečiv 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 odobranej 8 až 16 h 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: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liečiv

| Atorvastatín a dávkovacia schéma | Súbežne podávaný liek   |                            |  |
|----------------------------------|---|----------------------------|--|
|                                  | Liečivo/Dávka (mg)  | Pomer AUC <sup>&amp;</sup> | 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<br>- noretindrón 1 mg<br>- etinylestradiol 35 µg | 1,28<br>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<br>BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní                                    | 1,08                       | Žiadne osobitné odporúčania.                               |
| 10 mg, OD počas 4 dní            | Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní  | 0,73                       | Žiadne osobitné odporúčania.                               |
| 10 mg, OD počas 4 dní            | Fosamprenavir 700 mg<br>BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní                                | 0,99                       | Žiadne osobitné odporúčania.                               |

<sup>&</sup> Predstavuje podiel liečob (súbežne podávané liečivo plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

\* Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nemerateľný 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 v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

Atorvastatín je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u tehotných žien nebola potvrdená. U tehotných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia o kongenitálnych anomáliách po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť hladiny mevalonátu u plodu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa atorvastatín nesmie používať u žien, ktoré sú tehotné, pokúšajú sa otehotnieť alebo si myslia, že sú tehotné. Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť počas gravidity alebo kým sa nevyľúči tehotenstvo. (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce atorvastatín dojiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

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

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

Atorvastatín Medreg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V databáze placebom kontrolovaných klinických skúšaní s atorvastatínom zo 16 066 pacientov (8 755 užívajúcich atorvastatín oproti 7 311 užívajúcich placebo) liečených počas priemerného obdobia 53 týždňov prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich reakcií 5,2 % pacientov na atorvastatíne v porovnaní so 4,0 % pacientov na placebe.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií atorvastatínu podložený údajmi z klinických štúdií a rozsiahlymi skúsenosťami získanými po uvedení lieku na trh.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich reakcií boli 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                      | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduce účinky</b>   |
|--|-------------------|---|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                               | Časté             | nazofaryngitída   |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>             | Zriedkavé         | trombocytopénia   |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                      | Časté             | alergické reakcie   |
|  | Veľmi zriedkavé   | anafylaxia  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    | Časté             | hyperglykémia   |
|  | Menej časté       | hypoglykémia, prírastok na hmotnosti, anorexia                            |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                           | Menej časté       | nočná mora, nespavosť   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | Časté             | bolesť hlavy  |
|  | Menej časté       | závrat, parestézie, hypestézia, dysgeúzia, amnézia                        |
|  | Zriedkavé         | periférna neuropatia  |
|  | Neznáme           | myasténia gravis  |
| <b>Poruchy oka</b>                                     | Menej časté       | zahmlené videnie  |
|  | Zriedkavé         | porucha videnia   |
|  | Neznáme           | očná myasténia  |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                        | Menej časté       | tinitus   |
|  | Veľmi zriedkavé   | strata sluchu   |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    | Zriedkavé         | vaskulitída   |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | Časté             | faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa                                       |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | Časté             | zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka                              |
|  | Menej časté       | vracanie, bolesť v hornej a dolnej časti brucha, eruktácia, pankreatitída |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                 | Menej časté       | hepatitída  |
|  | Zriedkavé         | cholestáza  |

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
|   | Veľmi zriedkavé | zlyhanie pečene  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | Menej časté     | žihľavka, kožná vyrážka, pruritus, alopecia  |
|   | Zriedkavé       | angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy, lichenoidná reakcia na liek |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | Časté           | myalgia, artralgia, bolesť končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, bolesť chrbta  |
|   | Menej časté     | bolesť krku, svalová únava   |
|   | Zriedkavé       | myopatia, myozitída, rabdomyolýza, tendopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou   |
|   | Veľmi zriedkavé | syndróm podobný lupusu   |
|   | Neznáme         | nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)   |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   | Veľmi zriedkavé | gynekomastia   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | Menej časté     | celkový pocit nepohodlia, asténia, bolesť na hrudi, periférny edém, únava, pyrexia   |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           | Časté           | hodnoty pečeneých testov mimo normy, zvýšená hodnota kreatínkinázy v krvi  |
|   | Menej časté     | pozitívny nález bielych krviniek v moči  |

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy sa u pacientov liečených atorvastatínom pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (> 3-násobok hornej hranice referenčných hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínkinázy (CK) na viac než 3-násobok hornej hranice referenčných hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice referenčných hodnôt sa vyskytli 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 ako pacienti liečení placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v oboch skupinách bez ohľadu na hodnotenie príčinnosti boli infekcie. V 3-ročnej štúdií založenej na hodnotení celkového dospievania a vývinu, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na rast a pohlavné dospievanie. Profil bezpečnosti a tolerancie u pediatrických pacientov bol podobný ako známy bezpečnostný profil atorvastatínu u dospelých pacientov.

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov malo menej ako 6 rokov, 121 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 9 rokov a 392 pacientov bolo vo veku 10 až 17 rokov. Na základe dostupných údajov sú frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí podobné ako u dospelých.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- Sexuálna dysfunkcia.
- Depresia.
- Výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4).
- Diabetes mellitus: frekvencia výskytu závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglyceroly, 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 treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. Majú sa vykonať pečenevé testy a treba monitorovať hodnoty CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, neočakáva sa, že by hemodialýza významne zvýšila klírensu atorvastatínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou 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 pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislom od inzulínu.

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

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej, 8 týždňov trvajúcej otvorenej štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek v nevyhnutných prípadoch („compassionate use“) s dobrovoľnou pokračujúcou fázou variabilnej dĺžky bolo zaradených 335 pacientov, pričom 89 z nich bolo identifikovaných ako pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U týchto 89 pacientov došlo k priemernému percentuálnemu zníženiu LDL-C asi o 20 %. Atorvastatín sa podával 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 denne a štandardného stupňa zníženia lipidov pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdií bol IVUS vykonaný na začiatku („baseline“) a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Medián zmeny celkového objemu aterómu vyjadrený v percentách (primárne kritérium štúdie) bol oproti hodnote na začiatku sledovania („baseline“) -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 cieľové ukazovatele štúdie (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania („baseline“) 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 „baseline“ 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 významne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu „TC“ o 34,1 % (pravastatín: -18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov „TG“ 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 dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Účinok intenzívneho zníženia lipidov na hlavné kardiovaskulárne ukazovatele sa v tejto štúdií nezistoval. Preto klinický význam výsledkov týchto zobrazovacích štúdií vzhľadom 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 primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angina pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúcimi 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 sledované parametre nedosiahli 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.

#### Prevencia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi následkami 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 hypolipidemickú skupinu). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 – 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby anginy pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC)  $\leq$  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, TC:HDL-C > 6, periférne cieвне ochorenie, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Odhadované riziko prvej kardiovaskulárnej príhody nebolo považované za vysoké u všetkých zaradených pacientov.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

| Udalosť  | Zníženie relatívneho rizika (%) | Počet udalostí (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 zákroky | 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 približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka.

ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa signifikantne 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 signifikantná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenzívnej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa signifikantne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom („Hazard ratio“ 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 fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 – 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) a TG  $\leq$  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 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

| Udalosť | Zníženie relatívneho rizika | Počet udalostí (atorvastatín oproti | Zníženie absolútneho rizika <sup>1</sup> | p-hodnota |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|--|-----------|
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|--|-----------|

|  | (%)  | placebu       | (%)   |        |
|--|------|---------------|-------|--------|
| Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, cievna mozgová príhoda) | 37 % | 83 oproti 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| IM (fatálny a nefatálny akútny IM, 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 približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG (coronary artery bypass graft) = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine,  $p = 0,0592$ ).

#### 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 cievnu mozgovú príhodu 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 hodnota LDL cholesterolu na začiatku sledovania bola 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Priemerná hodnota LDL-C počas liečby atorvastatínom bola 1,9 mmol/l (73 mg/dl) a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) počas liečby placebom. Medián sledovania bol 4,9 rokov.

Atorvastatín 80 mg znižoval riziko primárne sledovaného parametra 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 faktorov na začiatku sledovania) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

V *post-hoc* analýze znižoval atorvastatín 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 hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody (7/45 pri atorvastatíne oproti 2/48 pri placebe; HR 4,06; 95 % IS, 0,84 – 19,57) a riziko 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 hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu (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 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 cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu, ktorí dostávajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu bola celková mortalita pri použití 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*

U detí a dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l sa uskutočnila 8 týždňov trvajúca otvorená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu. Zaradených bolo celkovo 39 detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku 6 až 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku 10 až 17 rokov a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$ .

V skupine A bola začiatková dávka atorvastatínu 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet a v skupine B 10 mg atorvastatínu denne vo forme tabliet. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak pacient nedosiahol vo 4. týždni cieľovú hodnotu LDL-C  $< 3,35$  mmol/l a ak sa atorvastatín dobre toleroval.

Priemerné hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C a Apo B sa znížili v 2. týždni u všetkých pacientov. U pacientov, u ktorých sa dávka zdvojnásobila, sa pozoroval ďalší pokles už do 2 týždňov, hneď pri prvom vyhodnotení po zvýšení dávky. Priemerný percentuálny pokles v hladinách lipidov bol podobný v oboch skupinách bez ohľadu na to, či pacient zotrval na začiatkovej dávke, alebo jeho začiatková dávka sa zdvojnásobila. V 8. týždni bol priemerný percentuálny pokles oproti východiskovej hodnote u LDL-C približne 40 % a u TC približne 30 % v celom rozsahu expozícií.

V druhej otvorenej štúdii s jednou skupinou bolo zahrnutých 271 chlapcov a dievčat s HeFH vo veku 6 až 15 rokov a boli liečení atorvastatínom po dobu až troch rokov. Zahrnutie do štúdie vyžadovalo potvrdenie HeFH a začiatkovú hladinu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí v Tannerovom štádiu vývoja 1 (vo všeobecnosti vo veku 6 až 10 rokov). Dávkovanie atorvastatínu (jedenkrát denne) začalo u detí vo veku pod 10 rokov pri 5 mg (žuvacia tableta). U detí vo veku 10 rokov a starších sa začalo s dávkou atorvastatínu 10 mg (jedenkrát denne). Všetkým deťom sa mohla titrovať dávka až do cieľovej hodnoty  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Priemerná vážená dávka u detí vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a u detí vo veku 10 rokov a starších 23,9 mg.

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

Údaje boli u detských a dospievajúcich účastníkov s HeFH užívajúcich atorvastatín počas 3-ročnej štúdie konzistentné a bez účinku lieku na niektorý z parametrov rastu a vývinu (t.j. výška, telesná hmotnosť, BMI, Tannerovo štádium, hodnotenie skúšajúceho lekára týkajúce sa celkového dospievania a vývinu). Počas návštevy neboli pozorované žiadne skúšajúcim lekárom hodnotené účinky lieku na výšku, telesnú hmotnosť, BMI podľa veku alebo pohlavia.

| <b>Tabuľka 3: Účinok atorvastatínu znižujúci hladinu lipidov u dospievajúcich 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.)#  |
| Začiatková 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)*** |

TC = celkový cholesterol; LDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteínmi s nízkou hustotou; HDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteínmi s vysokou hustotou; TG = triacylglyceroly; Apo B = apolipoproteín B; „36. mesiac/ET” zahŕňa údaje z poslednej návštevy účastníkov, ktorí ukončili svoju účasť pred naplánovaným časovým bodom v 36. mesiaci, ako aj úplné 36-mesačné údaje účastníkov, ktorí dokončili 36-mesačnú účasť; „\*” = N v 30. mesiaci pre tento parameter bolo 207; „\*\*” = N pri začiatkovej hodnote tohto parametra bolo 270; „\*\*\*” = N v 36. mesiaci/ET pre tento parameter bolo 243; „#” = g/l pre Apo B.

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

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií pokračujúcej otvorenou fázou bolo 187 chlapcov a dievčat po menarché vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou alebo ťažkou hypercholesterolémiou randomizovaných na liečbu atorvastatínom (n = 140) alebo placebom (n = 47) počas 26 týždňov a následne sa všetkým podával atorvastatín ďalších 26 týždňov. Dávka atorvastatínu bola 10 mg (raz denne) počas prvých 4 týždňov a potom sa titrovala na 20 mg, ak bola hladina LDC-L > 3,36 mmol/l. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy atorvastatín signifikantne znížil plazmatické koncentrácie celkového cholesterolu, LDL-C, triacylglycerolov a apolipoproteínu B. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy priemerná dosiahnutá hladina LDL-C bola 3,38 mmol/l (interval: 1,81 – 6,26 mmol/l) v atorvastatínovej skupine v porovnaní s 5,91 mmol/l (interval: 3,93 – 9,96 mmol/l) v skupine s placebom.

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

Štúdia umožňujúca poskytnúť liek pacientovi v nevyhnutných prípadoch pred schválením registrácie lieku („compassionate use study”) u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou (vrátane homozygotnej hypercholesterolémie) zahŕňala 46 detských a dospievajúcich pacientov liečených atorvastatínom v titrovanej dávke podľa odpovede (niektorí pacienti dostávali 80 mg atorvastatínu denne). Štúdia trvala 3 roky: LDL cholesterol sa znížil o 36 %.

Dlhotrvalá účinnosť liečby atorvastatínom v detstve za účelom zníženia morbidita a mortality v dospelosti nebola potvrdená.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre atorvastatín v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie u detí do 6 rokov a v liečbe homozygotnej hypercholesterolémie u detí a dospievajúcich do 18 rokov, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2 – Použitie v pediatrickej populácii).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá úmerne s dávkou 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 HMG-CoA-reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. „first-pass“ metabolizmu v pečeni.

#### Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Viac ako 98 % atorvastatínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. *In vitro* je inhibícia HMG-CoA-reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

#### Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nepredpokladá sa však, že by liečivo podliehalo významnej enterohepatálnej recirkulácii. Priemerný plazmatický eliminačný polčas atorvastatínu je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečenných transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát efluxných transportérov proteínu multiliekovej rezistencie 1 (MDR1) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby*

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

##### *Pediatrická populácia*

V otvorenej, 8 týždňov trvajúcej štúdií, sa 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 východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l liečili jednorazovou dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg a 20 mg vo forme filmom obalených tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou signifikantnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný klírensu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Podobné poklesy hladín LDL-C a TC sa pozorovali v celom rozsahu 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 o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

##### *Porucha funkcie pečene*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u  $C_{max}$  a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým ochorením pečene z dôvodu požívania alkoholu („stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie“).

### *Polymorfizmus SLCO1B1*

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, ktoré môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne s kódovaním OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) ako u osôb bez tohto genotypového variantu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možná geneticky podmienená porucha vychytávania atorvastatínu v pečeni. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 testov *in vitro* a 1 testu *in vivo*. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myši (vedúce k 6 – 11-násobku AUC<sub>0-24h</sub> dosiahnutému u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc.

Na základe experimentálnych štúdií na zvieratách bolo dokázané, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvňovať vývin embryí alebo plodov. U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiaden účinok na fertilitu a nebol teratogénny, u potkanov a králikov sa však pozorovala fetálna toxicita pri dávkach toxických pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný transfer cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v 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:

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy  
sepiTrap 80 (polysorbát 80 (E443) a metakremičitan horečnato-hlinitý)  
uhličitan vápenatý (E170)  
hydroxypropylcelulóza (E460)  
stearát horečnatý (E572)

#### Obal tablety:

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný) (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec (E553b)  
makrogol 3350 (E1521)  
sójový lecitín (E322)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky (*pre silu 10 mg*)  
3 roky (*pre silu 20 mg, 40 mg, 80 mg*)

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

OPA//PVC//Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

*Atorvastatin Medreg 10 mg*: 28, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet

*Atorvastatin Medreg 20 mg*: 28, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet

*Atorvastatin Medreg 40 mg*: 28, 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet

*Atorvastatin Medreg 80 mg*: 14, 28, 30, 90 a 100 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**

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2139/2  
Nové Město  
110 00 Praha 1  
Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

*Atorvastatin Medreg 10 mg*: 31/0272/19-S

*Atorvastatin Medreg 20 mg*: 31/0273/19-S

*Atorvastatin Medreg 40 mg*: 31/0274/19-S

*Atorvastatin Medreg 80 mg*: 31/0275/19-S

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

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. augusta 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026