

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatin Viatris 20 mg  
Atorvastatin Viatris 40 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Atorvastatin Viatris 20 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 17,5 mg laktózy.

Atorvastatin Viatris 40 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 35 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Atorvastatin Viatris 20 mg: biela až takmer biela, okrúhla (v priemere 7,1 mm), bikonvexná, filmom obalená tableta so skosenými okrajmi, s vyrazeným nápisom „20“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Atorvastatin Viatris 40 mg: biela až takmer biela, okrúhla (v priemere 8,5 mm), bikonvexná, filmom obalená tableta so skosenými okrajmi, s vyrazeným nápisom „40“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypercholesterolémia

Atorvastatin Viatris 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 alebo 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 Viatris je tiež indikovaný na zníženie hladín celkového cholesterolu (celkového-C) a LDL-cholesterolu (LDL-C) u dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako doplnok k iným liečebným metódam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferézy), alebo keď sú takéto liečebné metódy nedostupné.

## Prevenencia kardiovaskulárneho ochorenia

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

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

#### Dávkovanie

Pred začatím liečby atorvastatínom sa má pacient nastaviť na štandardnú diétu na zníženie cholesterolu a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby Atorvastatínom Viatris.

Dávka má byť individuálna v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a pacientovej odpovede na liečbu.

Obvyklá začiatočná 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 dávka Atorvastatínu Viatris 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. 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*

Liečba pacientov Atorvastatínom Viatris sa má začať s dávkou 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť na maximálne 80 mg denne, alebo sa podáva 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne v kombinácii so sekvestrantom žlčovej kyseliny.

#### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia*

K dispozícii sú iba obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Dávkovanie 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 doplnok k iným liečebným metódam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL-aferéza), alebo keď sú podobné liečebné metódy nedostupné.

#### *Prevenencia kardiovaskulárneho ochorenia*

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

#### *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).

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

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

### *Starší pacienti*

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

### *Pediatrická populácia*

#### *Hypercholesterolémia*

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

Pacientom s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 rokov a viac sa odporúča začať dávkou 10 mg atorvastatínu denne (pozri časť 5.1). Dávka sa podľa odpovede a znášanlivosti môže zvýšiť na 80 mg denne. Dávky sa majú individualizovať podľa odporúčaného terapeutického cieľa. Úpravy sa majú vykonávať 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).

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti získané z otvorených štúdií u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku od 6 do 10 rokov. 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.

Atorvastatín Viatris má v Slovenskej republike registrované iba sily 20 mg a 40 mg, preto v prípade potreby použitia nižšej sily (10 mg) je potrebné použiť iné dostupné lieky s obsahom atorvastatínu. Platí to najmä v prípadoch, ak sa začína s terapiou alebo pri dávkovaní v pediatrickej populácii.

#### Spôsob podávania

Atorvastatín Viatris 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**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s aktívnym ochorením pečene alebo s neobjasneným, pretrvávajúcim zvýšením hodnôt sérových transamináz nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN).
- Počas gravidity, v období dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).
- Pacienti liečení antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom.

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

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

#### Vplyv na pečeň

Funkčné vyšetrenia pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Funkčné vyšetrenia pečene sa tiež majú vykonať u pacientov, u ktorých vzniknú akékoľvek znaky alebo príznaky možného poškodenia pečene. Pacientov, u ktorých sa zvýšia hladiny transamináz, treba sledovať, pokiaľ sa ich hodnoty neznorمالizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu Atorvastatínom Viatris ukončiť (pozri časť 4.8).

Atorvastatin Viatris sa má používať opatrne 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 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, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže mať v zriedkavých prípadoch vplyv na 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, pozitívnej anti-HMG-CoA-reduktázovej protilátke a zlepšeniu pomocou imunosupresív.

#### *Pred liečbou*

Atorvastatín sa má predpisovať opatrne pacientom s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Hodnota CK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreóza,
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových ochorení,
- predchádzajúci výskyt svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi v anamnéze,
- predchádzajúci výskyt ochorenia pečene a/alebo nadmerného požívania alkoholu v anamnéze,
- potreba takéhoto vyšetrenia sa má zvážiť u starších ľudí (starších ako 70 rokov), ak sú u nich prítomné iné predispozičné faktory pre vznik rabdomyolýzy,
- prípady, 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 riziko liečby musí starostlivo zvážiť vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (> 5-násobok ULN), liečba sa nemá začať.

#### *Stanovenie hladín kreatínkinázy*

Hladina kreatínkinázy (CK) sa nemá stanovovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej možnej príčiny zvýšenia CK, keďže sa tým sťažuje interpretácia zistených hodnôt. Ak je východisková hodnota CK významne zvýšená (na > 5-násobok ULN), musí sa stanoviť znovu po 5 až 7 dňoch kvôli potvrdeniu výsledkov.

#### *Počas liečby*

- Pacientov je nutné požiadať, aby ihneď nahlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, najmä ak sú sprevádzané celkovým pocitom nepohodlia alebo horúčkou.

- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, je potrebné stanoviť hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú významne zvýšené (na  $> 5$ -násobok ULN), liečba sa má ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné ťažkosti, má sa zvážiť prerušenie liečby, aj vtedy, ak sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq 5$ -násobok ULN.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa znormálnizujú, možno 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 ( $> 10$ -krát ULN) alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

#### *Súbežná liečba s inými liekmi*

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súbežnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibítory HIV proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom užívaní gemfibrozilu a iných fibrátov, antivirotík na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, majú sa namiesto týchto liekov zvážiť alternatívne (vzájomne sa neovplyvňujúce) formy liečby.

V prípadoch, kde 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).

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 zvážiť dočasné prerušenie podávania Atorvastatínu Viatris 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 nevyskytujú akékoľvek prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli predstavovať myopatiu.

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej kyseliny fusidovej za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínmi prerušená. U pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu kyseliny fusidovej a statínov boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niektorých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, ak sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

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

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napríklad na liečbu závažných infekcií, potreba súbežného podávania atorvastatínu a kyseliny fusidovej sa má individuálne zvážiť a má byť pod prísny lekársky dohľad.

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi jej prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, pokles telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta vzniklo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba statínmi sa má prerušiť.

### Diabetes mellitus

Určité údaje nasvedčujú, že statíny ako trieda zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov, u ktorých existuje vysoké riziko vzniku diabetu, môžu spôsobiť takú úroveň hyperglykémie, kedy je už vhodná formálna diabetická liečba. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. Pacientov, u ktorých existuje takéto riziko (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenzia), je potrebné monitorovať klinicky a biochemicky v súlade s národnými odporúčaniami.

### Pediatrická populácia

V trojročnej štúdií založenej na posúdení celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a hmotnosti nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na rast a sexuálne dospievanie (pozri časť 4.8).

### Pomocné látky

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

Atorvastatin Viatris 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 pečeňových 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 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 koncentráciám atorvastatínu v plazme a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časť 4.4).

### *Inhibítory CYP3A4*

Bolo dokázané, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a dole uvedené osobitné informácie). Súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporínu, telitromycínu, klaritromycínu, delavirdínu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, niektorých antivirových liekov používaných na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítorov HIV proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.) sa má, pokiaľ je to možné, vyhnúť. V prípadoch, kedy sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom nedá vyhnúť, sa má zvážiť nižšia začiatková a maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri tabuľku 1).

*Stredne silné inhibítory 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 amiodaronu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodaron 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 zvážiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky 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 transportéra OATP1B1 hepatocytom), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené so signifikantným 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 môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Cyklosporín aj letermovir sú inhibitory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t. j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu. Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na koncentrácie atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1). Užívanie 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 rabdomyolýzy. 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 rabdomyolýzy. 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 než pri podávaní každého lieku samostatne.

#### *Kyselina fusidová*

Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi sa môže zvýšiť riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niektorých fatálnych prípadov).

V nevyhnutných prípadoch, ak je potrebná liečba systémovou kyselinou fusidovou, sa má počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť liečba atorvastatínom (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 je potrebná opatrnosť 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 lieky

#### *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 štúdii u pacientov, ktorí dostávali chronickú liečbu warfarínom, súbežné užívanie atorvastatínu 80 mg s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní podávania k miernemu skráteniu asi o 1,7 sekundy protrombínového času, 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 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 v pediatrickej populácii nie je známy. Vyššie spomínané interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 sa majú vziať do úvahy v pediatrickej populácii.

### Liekové interakcie

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

| Súbežne podávaný liek<br>a dávkovacia schéma                              | Atorvastatín                         |                            |                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Dávka (mg)                           | Pomer AUC <sup>&amp;</sup> | Klinické odporúčanie <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                          |
| 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, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, neprekročte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.                                                       |
| telaprevir 750 mg q8h,<br>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                        |                                                                                                                                                                                                                            |
| glekaprevir 400 mg<br>OD/pibrentasvir 120 mg OD,<br>7 dní                 | 10 mg OD,<br>počas 7 dní             | 8,3                        | Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).                                                                                                               |
| lopinavir 400 mg BID/<br>ritonavir 100 mg BID, 14 dní                     | 20 mg OD počas<br>4 dní              | 5,9                        | V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, sa odporúčajú 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 od<br>5. – 7. dňa, zvýšenie na<br>400 mg BID na 8. deň), 4. –<br>18. deň, 30 min. po dávke<br>atorvastatínu | 40 mg OD počas<br>4 dní  | 3,9  | V prípadoch, kde súbežné<br>podávanie s atorvastatínom je<br>nevyhnutné, sa odporúčajú<br>nižšie udržiavacie dávky<br>atorvastatínu. Pri dávkach<br>atorvastatínu vyšších ako<br>40 mg, sa odporúča klinické<br>monitorovanie týchto<br>pacientov. |
| darunavir 300 mg BID/<br>ritonavir 100 mg BID, 9 dní                                                                                                        | 10 mg OD počas<br>4 dní  | 3,4  |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| itraconazol 200 mg OD,<br>4 dní                                                                                                                             | 40 mg SD                 | 3,3  |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| fosamprenavir 700 mg BID/<br>ritonavir 100 mg BID, 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  |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| boceprevir 800 mg TID,<br>7 dní                                                                                                                             | 40 mg SD                 | 2,3  | Odporúča sa nižšia začiatková<br>dávka a klinické<br>monitorovanie týchto<br>pacientov.<br>Dávka atorvastatínu nesmie<br>prekročiť dennú dávku 20 mg<br>počas súbežného podávania<br>bocepreviru.                                                  |
| elbasvir 50 mg<br>OD/grazoprevir 200 mg OD,<br>13 dní                                                                                                       | 10 mg SD                 | 1,95 | Pri súbežnom podávaní<br>s liekmi obsahujúcimi elbasvir<br>alebo grazoprevir dávka<br>atorvastatínu nemá prekročiť<br>dennú dávku 20 mg.                                                                                                           |
| letermovir 480 mg OD,<br>10 dní                                                                                                                             | 20 mg SD                 | 3,29 | Pri súbežnom podávaní<br>s liekmi obsahujúcimi<br>letermovir dávka atorvastatínu<br>nemá prekročiť dennú dávku<br>20 mg.                                                                                                                           |
| nelfinavir 1 250 mg BID,<br>14 dní                                                                                                                          | 10 mg OD počas<br>28 dní | 1,74 | Žiadne osobitné odporúčania.                                                                                                                                                                                                                       |
| diltiazem 240 mg OD, 28 dní                                                                                                                                 | 40 mg, SD                | 1,51 | Po začatí liečby diltiazemom<br>alebo po úprave dávky<br>diltiazemu sa odporúča<br>primerané klinické<br>monitorovanie týchto<br>pacientov.                                                                                                        |
| grapefruitová šťava, 240 ml<br>OD *                                                                                                                         | 40 mg, SD                | 1,37 | Súbežný príjem veľkých<br>množstiev grapefruitovej<br>šťavy a atorvastatínu sa<br>neodporúča.                                                                                                                                                      |
| gemfibrozil 600 mg BID,<br>7 dní                                                                                                                            | 40 mg, SD                | 1,35 | Odporúča sa nižšia začiatková<br>dávka a klinické<br>monitorovanie týchto<br>pacientov.                                                                                                                                                            |
| erytromycín 500 mg QID,<br>7 dní                                                                                                                            | 10 mg, SD                | 1,33 | Odporúča sa nižšia maximálna<br>dávka a klinické<br>monitorovanie týchto<br>pacientov.                                                                                                                                                             |
| amlodipín 10 mg,<br>jednorazová dávka                                                                                                                       | 80 mg, SD                | 1,18 | Žiadne osobitné odporúčania.                                                                                                                                                                                                                       |
| rifampicín 600 mg OD, 7 dní<br>(podávaný súbežne)                                                                                                           | 40 mg, SD                | 1,12 | Ak sa súbežnému podávaniu<br>nedá vyhnúť, odporúča sa                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                     |                          |        |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                          |        | simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním.                                                    |
| rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)                                      | 40 mg, SD                | 0,20   | Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním. |
| fenofibrát 160 mg OD, 7 dní                                                         | 40 mg, SD                | 1,03   | Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.                                                                |
| 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.                                                                                                                  |

& Predstavuje pomer liečob (súbežne podávaný liek s atorvastatínom 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 ortohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

\*\* pomer založený na jedinej vzorke odobratej 8 – 16 h po dávke

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 liekov

| Atorvastatín a dávkovacia schéma | Súbežne podávaný liek                                                                   |                            |                                                            |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                  | Liek/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                        | fosamprenavir 700 mg                                                                    | 0,99                       | Žiadne osobitné odporúčania.                               |

|             |                                     |  |  |
|-------------|-------------------------------------|--|--|
| počas 4 dní | BID/ritonavir 100 mg BID,<br>14 dní |  |  |
|-------------|-------------------------------------|--|--|

- & Predstavuje pomer liečob (súbežne podávaný liek s atorvastatínom 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

##### Gravidita

Atorvastatin Viatris je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia vrodených anomálií po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Liečba matky s atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, 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 gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba Atorvastatínom Viatris sa musí prerušiť počas gravidity alebo pokiaľ sa nepotvrdí, že žena nie je gravidná (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 tie v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce atorvastatín dojčiť 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).

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať vhodné antikoncepcné metódy (pozri časť 4.3).

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

Atorvastatín 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 užívajúcich atorvastatín v porovnaní so 4,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií atorvastatínu na základe údajov z klinických štúdií a bohatých skúseností získaných po uvedení lieku na trh.

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 ( $\leq 1/10\,000$ ); neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>         | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                          | <b>Frekvencia</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <u>Infekcie a nákazy</u>                               | nazofaryngitída                                                                                  | časté             |
| <u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>             | trombocytopénia                                                                                  | zriedkavé         |
| <u>Poruchy imunitného systému</u>                      | alergické reakcie                                                                                | časté             |
|                                                        | anafylaxia                                                                                       | veľmi zriedkavé   |
| <u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>                    | hyperglykémia                                                                                    | časté             |
|                                                        | hypoglykémia, prírastok na hmotnosti, anorexia                                                   | menej časté       |
| <u>Psychické poruchy</u>                               | nočná mora, nespavosť                                                                            | menej časté       |
| <u>Poruchy nervového systému</u>                       | bolesť hlavy                                                                                     | časté             |
|                                                        | závrat, parestézia, hypestézia, dysgeúzia, amnézia                                               | menej časté       |
|                                                        | periférna neuropatia                                                                             | zriedkavé         |
|                                                        | myasténia gravis                                                                                 | neznáme           |
| <u>Poruchy oka</u>                                     | zahmlené videnie                                                                                 | menej časté       |
|                                                        | porucha videnia                                                                                  | zriedkavé         |
|                                                        | očná myasténia                                                                                   | neznáme           |
| <u>Poruchy ucha a labyrintu</u>                        | tinitus                                                                                          | menej časté       |
|                                                        | strata sluchu                                                                                    | veľmi zriedkavé   |
| <u>Poruchy ciev</u>                                    | vaskulitída                                                                                      | zriedkavé         |
| <u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u> | faryngolaryngálna bolesť, epistaxa                                                               | časté             |
| <u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>             | zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka                                                     | časté             |
|                                                        | vracanie, bolesť v hornej a dolnej časti brucha, grganie, pankreatitída                          | menej časté       |
| <u>Poruchy pečene a žľazových ciest</u>                | hepatitída                                                                                       | menej časté       |
|                                                        | cholestáza                                                                                       | zriedkavé         |
|                                                        | zlyhanie pečene                                                                                  | veľmi zriedkavé   |
| <u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>               | žihľavka, kožná vyrážka, pruritus, alopecia                                                      | menej časté       |
|                                                        | angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho | zriedkavé         |

|                                                                       |                                                                                                            |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                       | syndrómu,<br>toxickej epidermálnej<br>nekrolýzy<br>lichenoidná reakcia na lieky                            |                 |
| <u>Poruchy kostrovej a svalovej<br/>sústavy a spojivového tkaniva</u> | myalgia,<br>artralgia,<br>bolesť končatín,<br>svalové kŕče,<br>opuch kĺbov,<br>bolesť chrbta               | časté           |
|                                                                       | bolesť krku,<br>svalová únava                                                                              | menej časté     |
|                                                                       | myopatia,<br>myozitída,<br>rabdomyolýza,<br>ruptúra svalu,<br>tendopatia, niekedy<br>komplikovaná ruptúrou | zriedkavé       |
|                                                                       | syndróm podobný lupusu                                                                                     | veľmi zriedkavé |
|                                                                       | nekrotizujúca myopatia<br>sprostredkovaná imunitným<br>systémom (pozri časť 4.4)                           | neznáme         |
| <u>Poruchy reprodukčného<br/>systému a prsníkov</u>                   | gynekomastia                                                                                               | veľmi zriedkavé |
| <u>Celkové poruchy a reakcie v<br/>mieste podania</u>                 | celkový pocit nepohodlia,<br>asténia,<br>bolesť na hrudi,<br>periférny edém,<br>únava,<br>pyrexia          | menej časté     |
| <u>Laboratórne a funkčné<br/>vyšetrenia</u>                           | abnormálne hodnoty<br>pečeňových testov,<br>zvýšená hodnota kreatínkinázy<br>v krvi                        | časté           |
|                                                                       | pozitívny nález bielych<br>krviniek v moči                                                                 | menej časté     |

Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, sa u pacientov liečených atorvastatínom pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obvykle 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 od dávky 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).

#### Skupinové účinky

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 absencie rizikových faktorov (glykémia  $\geq 5,6$  mmol/l nalačno, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenzia v anamnéze).

### Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 10 až 17 rokov liečení atorvastatínom mali nežiaduci profil vo všeobecnosti podobný profilu u pacientov liečených placebom, najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v oboch skupinách bez ohľadu na hodnotenie kauzality boli infekcie. V trojročnom skúšaní založenom na posúdení celkového dospievania a vývoja, hodnotenia podľa Tannerovej stupnice a merania výšky a hmotnosti nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na rast a pohlavné dospievanie. Profil bezpečnosti a znášanlivosti 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  $< 6$  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 je u detí frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií podobná ako u dospelých.

### 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**

Špecifická liečba pri predávkovaní atorvastatínom nie je dostupná. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. Majú sa vykonať funkčné vyšetrenia pečene a treba sledovať hladiny CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, nepredpokladá sa, že by hemodialýza významne zvýšila 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, enzýmu, ktorý limituje rýchlosť a je zodpovedný za premenu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. Triglyceridy a cholesterol sú v pečeni 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 primárne sú 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 pečenných buniek, čím sa urýchlí absorpcia a katabolizmus LDL.

#### Farmakodynamické účinky

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín vyvoláva výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s priaznivou zmenou kvality 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 odozvu liečby v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL cholesterolu (41 – 61 %), apolipoproteínu B (34 – 50 %) a triglyceridov (14 – 33 %), pričom súbežne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-C a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým od inzulínu.

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

### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňov trvajúcej otvorenej štúdii umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov 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 štúdii „Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením hladiny lipidov“ (REVERSAL „Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“) 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 angiografie. V tejto randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii bol na začiatku liečby a v 18. mesiaci liečby u 502 pacientov vykonaný IVUS. V skupine liečenej atorvastatínom (n = 253) nedošlo k žiadnej progresii aterosklerózy.

Medián percentuálnej zmeny v celkovom objeme aterómu (primárne kritérium štúdie) oproti jeho hodnote na začiatku štúdie bol v skupine liečenej atorvastatínom -0,4 % (p = 0,98) a +2,7 % (p = 0,001) v skupine liečenej pravastatínom (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdii nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na kardiovaskulárne konečné ukazovatele štúdie (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V skupine liečenej atorvastatínom sa hodnota LDL-cholesterolu  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (150 mg/dl  $\pm 28$ ) zistená na začiatku liečby znížila v priemere na  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  (78,9 mg/dl  $\pm 30$ ) a v skupine liečenej pravastatínom sa hodnota LDL-cholesterolu  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (150 mg/dl  $\pm 26$ ) zistená na začiatku liečby znížila v priemere na  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (110 mg/dl  $\pm 26$ ) (p < 0,0001). Atorvastatín významne znížil aj priemernú hodnotu celkového cholesterolu o 34,1 % (pravastatín: -18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triglyceridov 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-cholesterolu o 2,9 % (pravastatín: +5,6 %, p = bez štatistickej významnosti). 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 ciele sa v tejto štúdii nezisťoval. 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 (infarktom 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 ischémie 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 ischémie myokardu ( $p = 0,018$ ). Ostatné sekundárne cieľové 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.

Prevenencia 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-škandinávska 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 (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň tri 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 cievne ochorenie, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku prvej 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> (%) | Hodnota p |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| 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 významne neznížili (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 vyvolaná základnou antihypertenznou

liečbou. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa pri užívaní atorvastatínu významne znížil 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 výskyt fatálnych a nefatálnych prípadov kardiovaskulárnych ochorení 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 hodnotou LDL-cholesterolu  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a s hodnotou triglyceridov (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 v dávke 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:

| Príhoda                                                                                                                                                                      | Zníženie relatívneho rizika (%) | Počet príhod (atorvastatín oproti placebo) | Zníženie absolútneho rizika <sup>1</sup> (%) | Hodnota p |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| 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 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 približnom výskyte príhod počas obdobia s mediánom 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 placeba 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 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.

Celková mortalita v podskupine pacientov s hemoragickou cievnu mozgovou príhodou v anamnéze bola 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*

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 v 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 navýšení 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 voči východiskovej hodnote u LDL-C približne 40 % a u TC približne 30 % v celom rozsahu expozícií.

V druhej otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zahrnutých 271 chlapcov a dievčat s HeFH vo veku 6 až 15 rokov, ktorí boli liečení atorvastatínom až tri roky. Zahrnutie do štúdie si vyžadovalo potvrdenie HeFH a východiskovú hladinu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí v štádiu vývoja Tanner 1 (vo všeobecnosti od 6 – 10 rokov). Dávka atorvastatínu (jedenkrát denne) sa začala u detí mladších ako 10 rokov pri 5 mg (žuvacích tabliet). Deti staršie ako 10 rokov začali užívať 10 mg atorvastatínu (jedenkrát denne). Všetky deti sa mohli titrovať na vyššie dávky, aby sa dosiahol cieľ  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Priemerná vážená dávka pre deti vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a priemerná vážená dávka pre deti vo veku 10 rokov a viac bola 23,9 mg.

Priemerná hodnota ( $\pm$  SD) základnej hodnoty LDL-C bola 6,12 (1,26) mmol/l, čo bolo približne 233 (48) mg/dl. Pre konečné výsledky pozri tabuľku 3 nižšie.

Údaje boli v súlade, že účinok lieku nemal vplyv na žiadny z parametrov rastu a vývoja (t.j. výška, hmotnosť, BMI, Tannerovo štádium, hodnotenie skúšajúceho lekára týkajúce sa celkového dospievania a vývoja) u detských a dospievajúcich pacientov s HeFH, ktorí dostávali liečbu atorvastatínom počas 3-ročnej štúdie. Nezistil sa žiaden vplyv lieku na výšku, hmotnosť, BMI podľa veku alebo podľa pohlavia.

| <b>Tabuľka 3 Lipidy znižujúce účinky atorvastatínu 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.)#  |
| Východisková hodnota                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 271 | 7,86 (1,30)  | 6,12 (1,26)  | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47)  | 1,42 (0,28)**  |
| Mesiac 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 206 | 4,95 (0,77)* | 3,25 (0,67)  | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)* | 0,90 (0,17)*   |
| Mesiac 36/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 = triglyceridy; Apo B = apolipoproteín B; "Mesiac 36/ET" zahŕňali údaje z konečnej návštevy osôb, ktoré ukončili účasť pred plánovaným 36-mesačným časovým bodom, ako aj úplné 36-mesačné údaje účastníkov, ktorí dokončili 36-mesačnú účasť; „*” = Mesiac 30 N pre tento parameter bol 207; „***” = Východisková hodnota N pre tento parameter bol 270; „****” = Mesiac 36/ET N pre |     |              |              |                |              |                |

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

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií pokračujúcej otvorenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchálnych dievčat 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 LDL-C  $> 3,36$  mmol/l. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy atorvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triglyceridov 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 atorvastatínovom ramene v porovnaní s 5,91 mmol/l (interval: 3,93 – 9,96 mmol/l) v ramene s placebom.

Ďalšia štúdia u detí a dospievajúcich 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 z humanitárnych dôvodov 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 %.

Dlhotrvajúca účinnosť liečby atorvastatínom v detstve za účelom zníženia morbidity a mortality v dospelosti nebola potvrdená.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s atorvastatínom v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie u detí do 6 rokov a v liečbe homozygotnej hypercholesterolémie u detí a dospelujúcich do 18 rokov, 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

Po perorálnom podaní sa atorvastatín rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu do 1 až 2 hodín. Rozsah absorpcie sa zvyšuje 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 voči HMG-CoA-reduktáze je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo metabolizmu pri prvom prechode liečiva pečeňou.

### 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 parahydroxylové 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 parahydroxylovými metabolitmi rovnocenná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

### Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by atorvastatín podliehal významnej enterohepatálnej recirkulácii. U ľudí je priemerný polčas eliminácie atorvastatínu z plazmy približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 20 až 30 hodín v dôsledku príspevku aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečenevých 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 proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

### 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 v populácii mladších pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

V otvorenej, 8 týždňov trvajúcej štúdii, 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 alebo 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. Konzistentné 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 významné rozdiely v účinkoch na hladiny lipidov mužov a žien.

#### *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 (asi 16-násobne u  $C_{max}$  a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickou alkoholovou poruchou funkcie pečene („Child-Pugh B“).

#### *Polymorfizmus SLCO1B1*

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane atorvastatínu, hepatocytom, sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktoré môže viesť k zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v gène s kódovaním OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) než u jedincov bez tohto genotypového variantu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné geneticky poškodené vychytávanie atorvastatínu hepatocytom. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

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

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* skúške. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6 – 11-násobku  $AUC_{0-24h}$  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 toxických dávkach pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný prechod cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

koloidný oxid kremičitý bezvodý  
uhličitan sodný  
mikrokryštalická celulóza  
L-arginín  
laktóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
hydroxypropylcelulóza

stearát horečnatý

**Filmový obal**

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

mastenec

makrogol

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadné fľaše z HDPE a PP uzáverom obsahujúce 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 a 500 tabliet.

OPA/Alu/PVC/Alu blistre obsahujúce 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabliet, kalendárové balenie po 28 tabliet alebo multibalenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Atorvastatin Viatriis 20 mg: 31/0776/10-S

Atorvastatin Viatriis 40 mg: 31/0777/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 28. októbra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2024