

Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls136214/2009, sukls 136215/2009, sukls48843/2010
a přílohy ke sp.zn. sukls44466/2010, sukls44468/2010, sukls44469/2010

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atoris 10
Atoris 20
Atoris 40
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Atoris 10:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum 10,36 mg (což odpovídá 10 mg atorvastatinu)

Atoris 20:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum 20,72 mg (což odpovídá 20 mg atorvastatinu)

Atoris 40:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum 41,44 mg (což odpovídá 40 mg atorvastatinu)

Pomocná látka:

	10 mg tableta	20 mg tableta	40 mg tableta
Laktosa	54,05 mg	108,1 mg	216,2 mg

Úplný seznam pomocných látek – viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku:

Atoris 10: bílé, kulaté, lehce konvexní potahované tablety

Atoris 20: bílé, kulaté, lehce konvexní potahované tablety

Atoris 40: bílé, kulaté, lehce konvexní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Atoris je indikován se současně navrhovanou dietou ke snížení zvýšeného celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů u pacientů s primární hypercholesterolemií včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo se smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksona), pokud dieta a jiné nefarmakologické možnosti nevedly k dostatečnému účinku.

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby přípravkem Atoris by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem Atoris.

Úprava dávkování následuje individuálně podle výchozích výsledků LDL-cholesterolu, v porovnání s cílovými hladinami LDL-cholesterolu a podle reakce pacienta na léčbu.

Běžně se léčba zahajuje dávkou 10 mg atorvastatinu 1x denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů a déle. Maximální dávka je 80 mg 1x denně.

Každá denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou. Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku Atoris 1x denně dostačující. Terapeutický účinek se objeví zpravidla za 2 týdny a maximální terapeutický efekt bývá zpravidla dosažen za 4 týdny. Účinek je při dlouhodobé terapii stálý.

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

Léčba se zahajuje přípravkem Atoris 10 mg denně. Další úprava dávkování je pak individuální a úpravy dávkování by měly být prováděny po 4 týdnech až do dávky 40 mg atorvastatinu denně. Poté může být dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně nebo se může kombinovat sekvestrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu 1x denně.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V jedné klinické studii s 64 pacienty bylo identifikováno 46 pacientů, u nichž byly získány informace o charakteru LDL receptoru. U těchto 46 pacientů došlo k průměrnému snížení LDL-cholesterolu o 21 %. Atorvastatin byl podáván v dávce až do 80 mg denně.

U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií je dávkování atorvastatinu 10-80 mg denně. Atorvastatin by se měl podávat jako přídatná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je LDL aferéza) nebo v případech, když tyto léčebné metody nejsou dostupné.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

Dávkování u pacientů s renální insuficiencí

Onemocnění ledvin neovlivňuje ani plazmatickou koncentraci ani účinek přípravku Atoris na lipidy. Není tedy nutné dávkování nijak zvlášť upravovat.

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a bezpečnost je u pacientů starších 70 let při doporučeném dávkování srovnatelná s ostatní populací.

Dávkování u dětí

Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty.

Zkušenosti s léčbou dětí jsou pouze omezené u malého počtu pacientů (ve věku 4-17 let) s těžkými dyslipidemiemi jako je homozygotní familiární hypercholesterolemie. Doporučená počáteční dávka atorvastatinu u těchto pacientů je 10 mg denně. Dávkování může být zvýšeno až na 80 mg denně podle odpovědi a snášenlivosti. Údaje o bezpečnosti léčby ve vztahu k vývoji dětí nebyly u těchto nemocných sledovány.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Atoris je kontraindikován u pacientů:

- s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku;
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot;
- s myopatií;
- v těhotenství; v období kojení a u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Vliv na játra

Jaterní testy by měly být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby přípravkem. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy jaterního poškození, by měly být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Atoris snížit nebo léčbu vysadit (viz 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Atoris s opatrností.

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

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

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reductázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy - potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami CPK (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémie a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

Před zahájením léčby

Atorvastatin je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu kreatinfosfokinázy (CK) v následujících případech:

- poškození ledvin;
- hypotyreóza;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění;
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze;
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu;

- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rhabdomyolýzu.

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s přínosem léčby a je doporučeno klinické monitorování.

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

Měření kreatinfosfokinázy

Kreatinfosfokinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK - toto ztěžuje interpretaci hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5x$ ULN) oproti normálním hodnotám, měly by být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dnů.

Během léčby

- pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázena malátností a horečkou;
- objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5x$ ULN), léčbu je vhodné přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou nižší než $\leq 5x$ ULN.
- Jsou-li symptomy odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10x$ ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rhabdomyolýza.

Riziko rhabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání určitých léků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteázy. Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním ezetimibu. Je-li to možné, měly by být namísto těchto léků zváženy alternativní (ne-interaktivní) typy léčby. V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/přínos souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jsou doporučeny nižší počáteční dávky atorvastatinu. V případě cyklosporinu, klaritromycinu a itraconazolu by měla být zvážena nižší maximální dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz sekce 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta.

Přípravek Atoris obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, Lappovy deficiencí laktózy nebo malabsorbce glukózy-galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při léčbě inhibitory HMG-CoA reductázy je zvýšené při současném podávání cyklosporinu, fibrátů, makrolidových antibiotik včetně erytromycinu, antimykotik azolového typu, inhibitorů HIV proteázy nebo derivátů kyseliny nikotinové (niacinu), přičemž se vzácně objevila rhabdomyolýza s poruchou funkce ledvin jako následek myoglobinurie. V případech, kde je nezbytné současné podávání těchto léků s atorvastatinem, je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko souběžné léčby.

Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jsou doporučeny nižší počáteční dávky atorvastatinu. V případě cyklosporinu, klaritromycinu a itraconazolu by měla být zvažována nižší maximální dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P450 3A4:

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4. Může dojít k interakci, je-li přípravek Atoris podáván spolu s inhibitory cytochromu P450 3A4 (např. cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klaritromycinu, nefadozonu, antimykotika azolového typu včetně itraconazolu a inhibitorů HIV proteáz). Souběžné podání může vést k zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Je třeba zvláštní opatrnosti při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami (viz 4.4).

Inhibitory transportérů

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty OATP1B1 transportérů. Současné podávání atorvastatinu 10 mg a cyklosporinu 5,2 mg/kg/den vedlo k 7,7 násobnému zvýšení expozice atorvastatinu. V případech, kde je současné podávání atorvastatinu s cyklosporinem nezbytné, dávka atorvastatinu by neměla překročit 10 mg.

Erythromycin, klarithromycin:

Erytromycin a klaritromycin jsou známé inhibitory cytochromu P450 3A4. Současné užívání atorvastatinu 80 mg jedenkrát denně a erytromycinu (500 mg 4x denně) vedlo k 33 % zvýšení expozice celkové aktivity atorvastatinu. Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a klaritromycinu (500 mg 2x denně), známých inhibitorů cytochromu P450 3A4, vedlo k 3,4 násobnému zvýšení expozice atorvastatinu. V případech, kdy je současné podávání klaritromycinu s atorvastatinem nezbytné, jsou doporučeny nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu převyšujících 40 mg se doporučuje pečlivé sledování těchto pacientů.

Itraconazol:

Souběžné podání atorvastatinu 20-40 mg a itraconazolu 200 mg denně vyústilo v 1,5 – 2,3násobné zvýšení expozice atorvastatinu. V případech, kdy je současné podávání itraconazolu s atorvastatinem nezbytné, jsou doporučeny nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu převyšujících 40 mg se doporučuje pečlivé klinické sledování těchto pacientů.

Inhibitory proteáz:

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteáz, známých inhibitorů cytochromu P450 3A4 bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin atorvastatinu.

Diltiazem hydrochlorid

Souběžné podávání diltiazemu 240 mg s atorvastatinem 40 mg vedlo k 51 % zvýšení expozice atorvastatinu. Po zahájení podávání diltiazemu nebo následně po úpravě jeho dávky se doporučuje pečlivé klinické sledování těchto pacientů.

Grepfruitová šťáva:

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240 ml skleničky grepfruitové šťávy vedl k nárůstu AUC atorvastatinu o 37 % a snížení AUC účinného orthohydroxy-metabolitu o 20,4 %. Větší množství grepfruitové šťávy (více než 1,2 litru denně v průběhu 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatinu 2,5x a AUC aktivní HMG-CoA reductázy inhibitorů (atorvastatinu a metabolitů) 1,3x. Současný příjem velkého množství atorvastatinu a grepfruitové šťávy není proto doporučován.

Induktory cytochromu P450 3A4:

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampinem podání

obou léčivých přípravků současně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu.

Verapamil a amiodaron

Interakční studie s verapamilem a amiodaronem nebyly prováděny. Jak verapamil tak amiodaron jsou známé inhibicí aktivity CYP3A4 a souběžné podávání s atorvastatinem může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu.

Ezetimib

Podávání samotného ezetimibu je spojováno s myopatií. Riziko myopatie může být proto zvýšeno při souběžném podávání ezetimibu a atorvastatinu.

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s myopatií. Riziko myopatie způsobené atorvastatinem může být vyšší za současného užívání fibrátů (viz bod 4.4). Současné podávání gemfibrozilu 600 mg 2x denně vedlo k 24 % zvýšení expozice atorvastatinu.

Digoxin

Současné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg nezměnilo plazmatickou koncentraci digoxinu v rovnovážném stavu. Avšak koncentrace digoxinu se zvýšila o cca 20 % při současném podávání digoxinu a 80 mg atorvastatinu 1x denně. Tuto interakci je možné vysvětlit inhibicí membránového transportního proteinu, P-glykoproteinu. Je nutné kontrolovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Současné užívání atorvastatinu a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při dávkování perorálních kontraceptiv.

Kolestipol

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena při současném užívání atorvastatinu a kolestipolu (asi 25 %), přičemž hypolipidemický účinek byl vyšší než u každého přípravku samostatně.

Antacida

Při současném užívání antacid obsahujících hydroxid hlinitý a hořečnatý s atorvastatinem dochází ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca 35 %. Snižování LDL-cholesterolu zůstalo však nezměněno.

Warfarin

Současné užívání atorvastatinu a wafarinu vedlo během prvních dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času, prodlouženého při terapii warfarinem. Stav se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Přesto je však třeba pacienty užívající warfarin pečlivě kontrolovat, je-li k jejich léčbě přidán přípravek Atoris.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek fenazonu a atorvastatinu má malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

Cimetidin

V interakční studii s cimetidinem a atorvastatinem nebyly pozorovány žádné interakce.

Amlodipin

V „drug-drug“ interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné užívání atorvastatinu 80 mg

a amlodipinu 10 mg k 18 % zvýšení expozice atorvastatinu.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné ovlivnění mezi atorvastatinem a antihypertenzivy nebo antidiabetiky.

4.6. Těhotenství a kojení

Přípravek Atoris je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční přípravky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a kojení není zatím doložena (viz bod 4.3).

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a postnatální přežívání sníženo, pokud byla látka podávána samicím potkanů v dávce vyšší než 20 mg/kg/den (klinické systémové dávky).

U potkanů byla zjištěna prakticky stejná koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji očekávanými nežádoucími účinky byly poruchy zažívacího systému: zácpa, nadýmání, dyspepsie, bolesti břicha, které se zlepšily v průběhu léčby.

Z klinických studií bylo vyřazeno méně než 2 % pacientů z důvodů nežádoucích účinků ve vztahu k léčbě atorvastatinem.

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

Uvedeny jsou podle odhadované frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$ a velmi vzácné $\leq 1/10\ 000$).

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nauzea, průjem

Méně časté: anorexie, zvracení

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Časté: alergické reakce

Velmi vzácné: anafylaxie

Endokrinní poruchy

Méně časté: alopecie, hyperglykémie, hypoglykémie, pankreatitida

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie

Méně časté: amnézie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestézie, hypestézie

Méně časté: periferní neuropatie

Velmi vzácné: dysgeuzie

Poruchy oka

Velmi vzácné: poruchy zraku

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida, cholestatická žloutenka

Velmi vzácné: jaterní selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kožní vyrážka, pruritus

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: angioneurotický edém, bulózní exantemy (včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy).

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Velmi vzácné: ztráta sluchu.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: myalgie, artralgie

Méně časté: myopatie

Vzácné: myositida, rhabdomyolýza, svalové křeče

Velmi vzácné: ruptura šlachy

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: impotence

Velmi vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy

Časté: astenie, bolest na hrudi, bolest zad, periferní otok, únava

Méně časté: malátnost, nárůst tělesné hmotnosti

Laboratorní nálezy

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

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

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

- Poruchy spánku, včetně nespavosti a nočních můr
- Ztráta paměti
- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

4.9. Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy, C10AA05

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30-46 %), LDL-cholesterolu (o 41-61 %), apolipoproteinu B (o 34-50 %) a triglyceridů (o 14-33 %), přičemž současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulin dependentním diabetes mellitus.

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

Ateroskleróza

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

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

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

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

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3 086 pacientů (atorvastatin n=1 538; placebo n=1 548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (úmrtí ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující na snížení rizika o 16 % (p=0,048). K tomuto výsledku přispělo především 26 % (p=0,018) snížení hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou ischemií. Další sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické signifikance (souhrnně: placebo 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5 168) nebo placebem (n=5 137).

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byla následující:

Příhoda	Relativní pokles rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Absolutní pokles rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatální ICHS nebo nefatální IM	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Celkové kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Celkové koronární příhody	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,3 roku.

ICSH = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly signifikantně sníženy (185 vs. 212 příhod, $p=0,17$ a 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V analýze podskupin založené na pohlaví (81 % mužů a 19 % žen) bylo možno sledovat prospěšný účinek z použití atorvastatinu u mužů, ale nemohl být stanoven u žen pravděpodobně v důsledku malého počtu příhod v ženské podskupině. Celková a kardiovaskulární mortalita byly číselně vyšší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), ale nedosáhly statistické významnosti. Byla nalezena statisticky významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32 - 0,69), $p = 0,00008$), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR 0,83 (0,59 - 1,17), $p=0,287$).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ (CARDS) u pacientů s diabetem II. typu, ve věku 40-75 let, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a s $LDL-C \leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a $TG \leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Všichni pacienti měli přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makroalbuminurie.

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně ($n=1\ 428$) nebo placebem ($n=1\ 410$), medián doby sledování byl 3,9 let.

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byly následující:

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

¹Založeno na rozdílu příhod které se vyskytly v průběhu sledování 3,9 roku.

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

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

Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4 731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60 % pacientů byli muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Střední LDL-C byl 1,9 mmol/l (73 mg/dl) během léčby atorvastatinem a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin 80 mg snižoval riziko primárního endpointu fatální nebo nefatální CMP o 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ nebo 0,84; 95 % CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1 % (216/2 365) u atorvastatinu vs. 8,9 % (211/2 366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2 365; 9,2 % vs. 274/2 366; 11,6 %, $p=0,01$) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2 365; 2,3 % vs. 33/2 366; 1,4 %, $p=0,02$) ve srovnání s placebem.

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

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Tablety s atorvastatinem mají v porovnání s roztokem 95-99 % biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30 %. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

Distribuce

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

Metabolismus

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty, je tento přípravek metabolizován cestou glukuronidace. In vitro je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

Vylučování

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

Zvláštní skupiny nemocných

- *Starší pacienti*: plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších pacientů než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky byly u obou skupin srovnatelné.

- *Děti*: farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

- *Pohlaví*: koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20 % vyšší C_{max} a o 10 % nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.
- *Renální nedostatečnost*: onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jeho účinek na lipidy.
- *Jaterní nedostatečnost*: plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšená (zhruba 16x vyšší C_{max} a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child- Pugh skóre B).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Atorvastatin nebyl u potkanů kancerogenní. Testovaná maximální dávka byla 63x vyšší než nejvyšší dávka u člověka (80 mg/den), přepočítaná na mg/kg tělesné váhy a 8-16x vyšší, přepočítaná na hodnotu $AUC_{(0-24)}$, kde tvořila základ celková inhibiční aktivita. Ve dvouleté studii na myších stoupla incidence hepatocelulárních adenomů u samců a hepatocelulárních karcinomů u samic při podávání maximálních dávek. Maximální dávka byla 250x vyšší než maximální dávka u člověka při přepočítání na mg/kg tělesné váhy. Systémová expozice byla 6-11x vyšší - přepočítáno na $AUC_{(0-24)}$. Atorvastatin nevykazoval ani mutagenní ani clastogenní potenciál ve čtyřech testech in vitro s metabolickou aktivací nebo bez ní a rovněž nevykazoval tento potenciál v jednom testovém systému in vivo. V pokusech na zvířatech neměl atorvastatin v dávkách do 175 či 225 mg/kg/den žádný účinek na plodnost samčích a samičích jedinců a nevykazoval teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Obsah jádra tablety:

Roztok hydroxidu sodného 0,02 mol/l
Natrium-lauryl-sulfát
Hyprolosa
Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Kros повідon
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000
Polyvinylalkohol

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

OPA/Al/PVC/Al blistr, krabička
Velikost balení: 30, 60 nebo 90 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Atoris 10 : 31/021/05-C

Atoris 20 : 31/022/05-C

Atoris 40 : 31/323/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Atoris 10 : 26.1.2005 / 22.12.2010

Atoris 20 : 26.1.2005 / 22.12.2010

Atoris 40 : 7.9.2005 / 22.12.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.12.2010