

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spatizalex 10 mg potahované tablety
Spatizalex 20 mg potahované tablety
Spatizalex 40 mg potahované tablety
Spatizalex 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Spatizalex 10 mg:

Atorvastatinum 10 mg (jako atorvastatinum calcicum) v jedné potahované tabletě.
Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 78,11 mg laktosy.

Spatizalex 20 mg:

Atorvastatinum 20 mg (jako atorvastatinum calcicum) v jedné potahované tabletě.
Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 156,22 mg laktosy.

Spatizalex 40 mg:

Atorvastatinum 40 mg (jako atorvastatinum calcicum) v jedné potahované tabletě.
Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 312,44 mg laktosy.

Spatizalex 80 mg:

Atorvastatinum 80 mg (jako atorvastatinum calcicum) v jedné potahované tabletě.
Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 624,88 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

- 10 mg: Bílé až smetanově zbarvené, oválné, potahované tablety s potiskem „RX 12“ na jedné straně a hladké na straně druhé.
- 20 mg: Bílé až smetanově zbarvené, oválné, potahované tablety s potiskem „RX 828“ na jedné straně a hladké na straně druhé.
- 40 mg: Bílé až smetanově zbarvené, oválné, potahované tablety s potiskem „RX 829“ na jedné straně a hladké na straně druhé.
- 80 mg: Bílé až smetanově zbarvené, oválné, potahované tablety s potiskem „RX 830“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Atorvastatin 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), polygenní hypercholesterolemie nebo se smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksonovy klasifikace), pokud dieta a jiné nefarmakologická opatření nemají žádaný účinek.

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Prevence kardiovaskulárních příhod u 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 atorvastatinem by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem.

Dávkování se má upravit individuálně podle výchozích hladin LDL-cholesterolu, cíle léčby a podle reakce pacienta na léčbu.

Běžně se léčba zahajuje dávkou 10 mg jednou denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů a déle. Maximální dávka je 80 mg jednou denně. Podávání dávek vyšších než 20 mg denně nebylo studováno u pacientů mladších 18 let.

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

Perorální podání.

Při stanovení cílů léčby u jednotlivých pacientů se postupuje podle současných uznávaných doporučení.

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Denní dávka 10 mg přípravku Spatizalex je dostatečná pro většinu pacientů. Terapeutický účinek se projeví zpravidla za 2 týdny a maximální terapeutické odpovědi bývá zpravidla dosaženo za 4 týdny. Klinická odpověď je při dlouhodobé terapii stálá.

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

Léčba se zahajuje dávkou přípravku Spatizalex 10 mg denně. Další úprava dávkování je pak individuální a úpravy dávkování by měly být prováděny po 4 týdnech až do dávky 40 mg denně. Poté může být dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně nebo se může kombinovat podávání sekvestrantu žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu jednou denně.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

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

V jedné klinické studii prováděné na 64 subjektech bylo 46 pacientů, u nichž byly dostupné potvrzené informace o LDL receptoru. U těchto 46 pacientů došlo k průměrnému snížení LDL-cholesterolu o 21%. Atorvastatin byl podáván v dávce až do 80 mg denně.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

V primárních 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 atorvastatinu na lipidy. Není tedy nutné dávky nijak upravovat.

Dávkování u pacientů s dysfunkcí jater

Spatizalex by měl být podáván pacientům s poruchou funkce jater s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s aktivním onemocněním jater je Spatizalex kontraindikován (viz bod 4.3).

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a bezpečnost je u pacientů starších 70 let při doporučeném dávkování podobná jako u ostatní obecné populace.

Dávkování u dětí

Zkušenosti s léčbou dětí jsou omezené na malý počet pacientů s takovou závažnou formou dyslipidemie jako je homozygotní familiární hypercholesterolemie (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti léčby ve vztahu k vývoji dětí nebyly u této věkové skupiny vyhodnoceny.

Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty.

4.3 Kontraindikace

Atorvastatin je kontraindikován u pacientů:

- s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transaminas na více než trojnásobek normálních hodnot
- s myopatií
- v těhotenství
- v období kojení
- u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na játra

Jaterní testy by měly být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby.

Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy poškození jater, by měly být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení hladin transaminas, musí být sledováni až do doby než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transaminas oproti normálu, doporučuje se dávku přípravku Spatizalex snížit nebo léčbu ukončit (viz bod 4.8).

Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Spatizalex s opatrností.

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

Post-hoc analýza subtypů cévní mozkové příhody (CMP) provedená u pacientů bez ischemické choroby srdeční (ICHS), kteří nedávno prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) ukázala, že u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg byl vyšší výskyt hemoragické CMP než u pacientů užívajících placebo. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP nebo lakunární infarkt před zařazením 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, podobně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductasy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy, tj. potenciálně život ohrožujícího stavu charakterizovaného výrazně zvýšenými hladinami CPK (> desetinásobek horní hranice normálního rozmezí - ULN), myoglobinémie a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 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.

Před zahájením léčby

Atorvastatin je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu kreatinfosfokinasy (CPK) 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 dalších predisponujících faktorů pro rabdomyolýzu

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

Jsou-li výchozí hladiny CPK významně zvýšené oproti normálnímu rozmezí ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba nemá být zahájena.

Měření kreatinfosfokinasy

Kreatinfosfokinasu (CPK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CPK; tyto okolnosti ztěžují interpretaci hodnot. Jsou-li výchozí hladiny CPK významně zvýšené oproti normálu ($> 5 \times \text{ULN}$), měly by být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dnů.

Během léčby:

- Pacienti musí být požádáni, aby okamžitě oznámili, objeví-li se u nich 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 CPK. Jsou-li hladiny CPK významně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$), léčbu je vhodné zastavit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a představují-li každodenní obtíže, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CPK jsou nižší než $5 \times \text{ULN}$.
- Jestliže příznaky vymizí a hladiny CPK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, a to při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CPK ($> 10 \times \text{ULN}$), nebo je-li diagnostikována nebo předpokládána rabdomyolýza.

Riziko rabdomyolýzy při užívání atorvastatinu je zvýšené při současném podávání určitých léků, jako: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteasy (viz body 4.5 a 4.8). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním ezetimibu. Je-li to možné, měly by být namísto těchto medikací zváženy alternativní (neinteraktivní) typy léčby. V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, by měl být pečlivě zvážen pro tuto souběžnou léčbu poměr riziko-přínos. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, doporučuje se podávat nižší počáteční dávky atorvastatinu. V případě cyklosporinu, klaritromycinu a itrakonazolu by měla být zvážena nižší maximální dávka atorvastatinu a doporučuje se pečlivé klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.5).

U pacientů mladších 18 let nebyla účinnost a bezpečnost léčby trvajících déle než 52 týdnů studována a nejsou známy dlouhodobé vlivy takové léčby na kardiovaskulární systém.

U dětí mladších 10 let a u dívek, kterým ještě nezačal menstruační cyklus, nebyly účinky atorvastatinu zkoumány.

Nejsou známy dlouhodobé vlivy na kognitivní vývoj, růst a dospívání v pubertálním období.

Spatizalex obsahuje laktosu. Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktosy, Lappova syndromu deficiencie laktasy nebo malabsorbce glukosy-galaktosy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při léčbě inhibitory HMG-CoA reductasy je zvýšené při současném podávání cyklosporinu, fibrátů, makrolidových antibiotik včetně erytromycinu, antimykotik azolového typu, inhibitorů HIV proteasy nebo derivátů kyseliny nikotinové (niacinu), a ve vzácných případech výskytu rabdomyolýzy 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 této souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, doporučuje se jim podávat počáteční dávku 10 mg atorvastatinu jednou denně. V případě cyklosporinu, klaritromycinu a itraconazolu se doporučuje použití dávkovacího schématu s nižší maximální dávkou atorvastatinu (viz dále a bod 4.2). Je třeba se zároveň ujistit, že se podává nejnižší možná účinná dávka atorvastatinu tím, že se sledují hladiny lipidů (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4. Může dojít k interakci, je-li přípravek Spatizalex podáván spolu s inhibitory cytochromu P 450 3A4 (např. cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klaritromycinu, nefazodonu, antimykotika azolového typu včetně itraconazolu a inhibitorů HIV proteas). Souběžné podávání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami je třeba zvláštní opatrnosti (viz bod 4.4).

Inhibitory přenašečů

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty pro přenašeče OATP1B1 a P-glykoproteinu. Inhibitory těchto přenašečů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu. Současné podávání atorvastatinu 10 mg a cyklosporinu 5,2 mg/kg/den vedlo k 8,7násobnému zvýšení hodnoty AUC atorvastatinu. V případech, kdy je současné podávání atorvastatinu s cyklosporinem nezbytné, dávka atorvastatinu by neměla překročit 10 mg.

Erytromycin, klaritromycin

Erytromycin a klaritromycin jsou známé inhibitory cytochromu P450 3A4. Současné užívání atorvastatinu 80 mg 1× denně a erytromycinu (500 mg 4× denně) vedlo ke 33% zvýšení expozice celkové aktivity atorvastatinu. Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a klaritromycinu (500 mg 2x denně), vedlo ke 4,4násobnému 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 40 mg a itraconazolu 200 mg denně vyústilo v 2,5 – 2,3násobné zvýšení expozice atorvastatinu. V případech, kdy je současné podávání itraconazolu s atorvastatinem nezbytné, udržovací dávky atorvastatinu nemají překročit 40 mg denně. Pacientům, kteří za normálních okolností potřebují dávku 80 mg atorvastatinu, by se měla při současné léčbě itraconazolem buď dávka atorvastatinu snížit nebo, tam, kde to není praktické, zvážit alternativu dočasného vysazení atorvastatinu (vzhledem ke krátkodobému užívání itraconazolu jako antimykotika).

Inhibitory proteas

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteas, známých inhibitorů cytochromu P 450 3A4, bylo spojeno s přibližně dvojnásobným zvýšením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Je třeba se ujistit, že je podávána nejnižší účinná dávka atorvastatinu tím, že při této souběžné léčbě budou sledovány hladiny lipidů.

Diltiazem hydrochlorid

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

Grepfruitová šťáva

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých látek metabolizovaných za katalýzy CYP3A4. Požití jedné skleničky grepfruitové šťávy o obsahu 240 ml vedlo k nárůstu AUC atorvastatinu o 37 % a snížení AUC účinného orthohydroxy-metabolitu o 20,4 %. Větší množství grepfruitové šťávy (více než 1,2 litru vypité denně v průběhu 5 dní) však zvýšilo AUC atorvastatinu 2,5× a 1,3× hodnotu AUC pro aktivní inhibitory HMG-CoA reductasy (atorvastatinu a jeho metabolitů). Současné požívání velkého množství grepfruitové šťávy při podávání atorvastatinu se proto nedoporučuje.

Induktory cytochromu P 450 3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivé redukci plazmatických koncentrací atorvastatinu.

S ohledem na duální mechanismus interakce rifampinu (indukce cytochromu P450 3A4 a inhibice vychytávání přenašeče OATP1B1 prostřednictvím hepatocytů) 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 tím, že inhibují aktivitu CYP3A4, a tudíž souběžné podávání s atorvastatinem může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Je třeba se ujistit, že je podávána nejnižší účinná dávka atorvastatinu tím, že při této souběžné léčbě budou sledovány hladiny lipidů.

Ezetimib

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

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové

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

Digoxin

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

Orální kontraceptiva

Současné užívání atorvastatinu a orálního kontraceptiva vedlo ke zvýšení koncentrace norethindronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při volbě dávek orálních kontraceptiv.

Kolestipol

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly nižší (asi o 25 %) při současném užívání atorvastatinu a kolestipolu, přičemž hypolipidemický účinek byl vyšší při současném podávání obou léčiv než u každého léčivého přípravku samostatně.

Antacida

Při současném užívání orálního antacida obsahujícího hydroxid hlinitý a hořečnatý s atorvastatinem docházelo ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca 35 %. Míra redukce LDL-cholesterolu však zůstala nezměněna.

Warfarin

Současné užívání atorvastatinu a wafarinu vedlo během prvních dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času. Stav se normalizoval během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přesto je však třeba pacienty užívající warfarin pečlivě kontrolovat, je-li k jejich léčbě přidán přípravek Spatizalex.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu mělo malý nebo žádný účinek na hodnotu clearance fenazonu.

Cimetidin

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

Amlodipin

V lékové interakční studii vedlo u zdravých dobrovolníků současné užívání atorvastatinu 80 mg a amlodipinu 10 mg ke zvýšení expozice atorvastatinu o 18 %.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné klinicky významné ovlivnění mezi atorvastatinem a antihypertenzivy nebo hypoglykemickými látkami.

4.6 Těhotenství a kojení

Atorvastatin je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční prostředky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a kojení není zatím doložena.

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktasy 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 (klinická systémová expozice).

U potkanů byly zjištěny podobné koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Atorvastatin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Z klinických studií bylo vyřazeno méně než 2 % pacientů z důvodů nežádoucích účinků připisovaných atorvastatinu.

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

Odhadované frekvence výskytu jsou uvedeny podle této konvence: časté ($\geq 1/100$ a $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$) a velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$).

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, 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, hypoestézie
Méně časté: periferní neuropatie
Velmi vzácné: dysgeuzie

Poruchy oka

Velmi vzácné: poruchy vidění

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 exantémy (včetně erythrema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy).

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus
Velmi vzácné: ztráta sluchu

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: myalgie, artralgie, bolest zad
Méně časté: myopatie, svalové křeče
Vzácné: myositida, rabdomyolýza
Velmi vzácné: ruptura šlachy

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: impotence
Velmi vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy

Časté: asténie, bolest hrudníku, periferní otok
Méně časté: nevolnost, nárůst tělesné hmotnosti

Vyšetření

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

Zvýšení hladin sérové kreatinfosfokinasy (CPK) na více než na trojnásobek ULN se v klinických studiích vyskytlo při podávání atorvastatinu u 2,5 % pacientů, což bylo obdobné jako u jiných

inhibitorů HMG-CoA reductasy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálního rozmezí, 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

Specifická léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby zavést doporučená podpůrná opatření. Je třeba udělat jaterní testy a sledovat CPK v krevním séru. Jelikož se léčivá látka výrazně váže na plazmatické proteiny, nedá se očekávat, že by hemodialýza významně zvýšila clearance atorvastatinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory HMG-CoA reductázy, ATC kód: C10AA05

Atorvastatin je selektivním, kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reductasy, enzymu katalyzujícího rychlost reakce přeměny 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů, včetně cholesterolu. V játrech jsou triglyceridy a cholesterol zabudovány do lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), uvolňovány do plazmy a transportovány do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) vznikají z VLDL a jsou katabolizovány především prostřednictvím receptorů o vysoké afinitě k LDL (LDL receptorů).

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

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Způsobuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s prospěšnými 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 medikaci.

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (TC) (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.

Odezva na dávku u pacientů s primární hypercholesterolemií je ilustrována v této tabulce:

Dávka atorvastatinu (mg)	N	TC (%)	LDL-C (%)	Apo B (%)	TG (%)	HDL-C (%)
Placebo	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Adjstované průměrné změny v % oproti výchozím hodnotám

Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemií, mezi nimiž byli i pacienti s diabetes mellitus nezávislou na insulinu.

Bylo prokázáno, že redukcí množství celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu a

apolipoproteinů B se snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality. Studie mortality a morbidit v souvislosti s podáváním atorvastatinu nebyly ještě dokončeny.

Ateroskleróza

Ve studii REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) se hodnotil účinek intenzivní hypolipidemické léčby atorvastatinem v dávce 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pravastatinem v dávce 40 mg na aterosklerózu koronárních arterií pomocí vyšetření metodou IVUS (intravaskulární ultrazvuk) během angiografie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. V tomto randomizovaném, dvojitě 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.

Medián procentuální změny celkového objemu ateromu (primární kritérium klinického hodnocení) oproti výchozím hodnotám, činil -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 ($p=0,02$). Vliv 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 \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) oproti výchozí hladině 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28), a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) oproti základní hladině 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) ($p<0,0001$). Atorvastatin rovněž významně snížil střední hodnoty TC o 34,1 % (pravastatin: -18,4%, $p<0,0001$), střední hladiny 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 nestanoveno). Ve skupině s atorvastatinem byl zjištěna střední hodnota poklesu 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 dávky o nižší síle.

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Zkoumání vlivu intenzivního snižování hladin lipidů na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nebylo předmětem této studie. Není tudíž znám klinický význam těchto pozorování pro primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u pediatrických pacientů

S pediatrickými subjekty byla provedena dvojitě slepá placebem kontrolovaná klinická studie následovaná otevřenou fází. Zařazených 187 chlapců a dívek po první menstruaci ve věku 10 – 17 let (průměrný věk 14,1 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) nebo závažnou hypercholesterolemií bylo nejprve randomizováno do skupin pro podávání atorvastatinu (n=140) a placebo (n=47) po dobu 26 týdnů a potom obě skupiny dostávaly atorvastatin po dobu dalších 26 týdnů. Zařazovacími kritérii byly: výchozí hladina LDL-C $\geq 4,91$ mmol/l nebo LDL-C $\geq 4,14$ mmol/l a pozitivní rodinná anamnéza FH nebo doložená předčasná kardiovaskulární choroba u příbuzného prvního nebo druhého stupně. Střední výchozí hodnota LDL-C byla 5,65 mmol/l (rozpětí: 3,58 - 9,96 mmol/l) u skupiny s atorvastatinem, zatímco ve skupině s placebem tato hodnota činila 5,95 mmol/l (rozpětí: 4,14 - 8,39 mmol/l). Dávky atorvastatinu (jednou denně) 10 mg byly podávány po dobu prvních 4 týdnů a pak titrovány až na 20 mg, jestliže hladina LDL-C byla vyšší než 3,36 mmol/l. Počet subjektů léčených atorvastatinem, které vyžadovaly titrovanou dávku na 20 mg po týdnu 4 dvojitě slepé fáze studie byl 80 (tj. 57,1 %).

Během 26 týdnů dvojitě slepé fáze studie atorvastatin významně snížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu (TC), LDL-C, triglyceridů (TG) a apolipoproteinu B (viz tabulka 2).

Tabulka 2:
Hypolipidemický účinek atorvastatinu u dospívajících chlapců a dívek s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo závažnou hypercholesterolemií (průměrné procentuální hodnoty změny výchozích hladin při určeném cíli (endpointu) u ITT (intention to treat) populace

Dávka	n	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Apo B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Během 26 týdnů dvojitě slepé fáze studie činila dosažená střední hodnota LDL-C 3,38 mmol/l (rozpětí: 1,81 - 6,26 mmol/l) ve skupině s atorvastatinem, zatímco ve skupině s placebem to bylo 5,91 mmol/l (rozpětí: 3,93 - 9,96 mmol/l).

V této omezené kontrolované studii nebyl detekovatelný žádný účinek na růst nebo pohlavní zrání u chlapců nebo na délku menstruace u dívek. Kontrolované klinické studie atorvastatinu nebyly provedeny u prepubescentů ani u pacientů mladších 10 let. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 20 mg nebyla u dětí zkoumána prostřednictvím kontrolovaných klinických studií. Dlouhodobá účinnost terapie atorvastatinem v dětství na redukci morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a byl jim podáván buď atorvastatin v dávce 10 mg denně (n=5 168) nebo placebo (n=5 137).

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byla následující:

Příhoda	Relativní redukce rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Absolutní redukce rizika ¹ (%)	hodnota <i>p</i>
Fatální ICHS plus nefatální IM	36	100 vs. 154	1.1	0.0005
Celkový počet kardiovaskulárních příhod a revaskularizací	20	389 vs. 483	1.9	0.0008
Total coronary events	29	178 vs. 247	1.4	0.0006

¹ Určeno na základě poměru rozdílu počtu příhod, které se vyskytly při mediánu doby sledování větším než 3,3 roky.

ICHS = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly signifikantně sníženy, srovnáme-li skupinu atorvastatinu a placebo. Zjištěno bylo 185 vs. 212 příhod celkové mortality ($p=0,17$) a 74 vs. 82 příhod kardiovaskulární mortality ($p=0,51$). Analýzou podskupin založených na pohlaví (81 % mužů a 19 % žen) bylo možno sledovat prospěšný účinek z použití atorvastatinu u mužů, ale tento účinek 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 tato data nedosáhla statistické významnosti. Byla nalezena statisticky významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen

pomocí atorvastatinu 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). U všech pacientů byl přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makrolalbuminurie.

Pacientům byl podáván buď atorvastatin v dávce 10 mg denně ($n=1\ 428$) nebo placebo ($n=1\ 410$), 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 (%)	hodnota p
Závažné kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá koronární 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

¹Určeno na základě poměru rozdílu příhod, které se vyskytly při mediánu doby 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 výchozích 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 tvořili muži ve věku 21 - 92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné výchozí hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Střední hodnota LDL-C 1,9 mmol/l (73 mg/dl) byla dosažena během léčby atorvastatinem a střední hodnota LDL-C 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin 80 mg snižoval riziko v primárním cílovém parametru fatální, resp. nefatální CMP o 15 % (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ nebo 0,84; 95% IS, 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 oproti 8,9% (211/2366) u placeba.

Post-hoc analýza ukázala, že atorvastatin v dávce 80 mg v porovnání s placebem snižoval výskyt ischemické CMP (218/2 365, 9,2% vs. 274/2 366, 11,6%, $p=0,02$) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2 365, 2,3% vs. 33/2 366, 1,4%, $p=0,02$).

- 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% IS, 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% IS, 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% IS, 1,71-14,61), ovšem riziko ischemické CMP bylo u těchto pacientů sníženo (79/708 u atorvastatinu

vs.102/701 u placebo; HR 0,76; 95% IS, 0,57-1,02). Je možné, že riziko CMP je zvýšené u pacientů s lakunárním infarktem v anamnéze, kteří užívají atorvastatin v dávce 80 mg/den.

Mortalita ze všech příčin byla 15,6 % (7/45) pro atorvastatin oproti 10,4% (5/48) pro placebo u podskupiny pacientů s dříve prodělanou hemoragickou CMP. U podskupiny pacientů s dříve prodělaným lakunárním infarktem byla mortalita ze všech příčin 10,9 % (77/708) pro atorvastatin oproti 9,1% (64/701) pro placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace (c_{max}) je dosaženo po 1 - 2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Potahované tablety s atorvastatinem mají v porovnání s perorálním roztokem 95 - 99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12% a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reductasy 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 prostřednictvím cytochromu P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé produkty beta-oxidace. Bez ohledu na jiné předcházející metabolické cesty jsou tyto látky posléze metabolizovány glukuronidací. Inhibice HMG-CoA reductasy orto- a parahydroxylovými metabolity je ekvivalentní inhibici atorvastatinem při pokusech *in vitro*. Aktivním metabolitům atorvastatinu je připisováno přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reductasy.

Eliminace

Atorvastatin je vylučován žlučí po hepatální a extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by lék podléhal v signifikantní míře enterohepatální recirkulaci. Střední poločas eliminace atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hodin. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reductasy je asi 20 – 30 hodin vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Zvláštní skupiny pacientů

- 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 ve svém důsledku 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 u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (skóre B podle Childa a Pugh) výrazně zvýšena (zhruba 16× vyšší C_{max} a 11× vyšší AUC).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Karcinogenní účinky atorvastatinu u potkanů nebyly zjištěny. Testovaná maximální dávka byla 63× vyšší než nejvyšší dávka u člověka (80 mg/den), přepočítaná na mg/kg tělesné váhy, a 8 - 16× vyšší po přepočtu na hodnotu $AUC_{(0-24)}$ jako celková inhibiční aktivita. Ve dvouleté studii s myšmi stoupla incidence hepatocelulárních adenomů u samců a hepatocelulárních karcinomů u samic při podávání maximálních dávek. Maximální dávka byla 250× vyšší než maximální dávka u člověka při přepočítání

na mg/kg tělesné váhy. Systémová expozice byla 6-11× 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 testu *in vivo*. Při 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

Jádro tablety:

Laktosa, mikrokrytalická celulosa, hyprolosa, uhličitan sodný, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen.

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastek, sójový lecithin, xanthanová klovatina.

Inkoust na potisk:

Černý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z Al folie potažené polymerem Surlyn

Lahvička HDPE s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem

Blistry PA/Al/PVC s laminovanou hliníkovou folií

Velikost balení:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ranbaxy (UK) Limited, Londýn, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Spatizalex 10 mg potahované tablety: 31/918/09-C

Spatizalex 20 mg potahované tablety: 31/919/09-C

Spatizalex 40 mg potahované tablety: 31/920/09-C

Spatizalex 80 mg potahované tablety: 31/921/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.12.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.8.2010