

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, PŘEDLOŽENÝCH EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ SOUHRN VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU ATORVASTATIN

(Sortis a související názvy – viz příloha I)

Sortis a související názvy obsahují atorvastatin, známý inhibitor HMG-CoA reduktázy (statin), registrovaný v EU od roku 1996 postupem vzájemného uznávání a vnitrostátními postupy. V současné době schválené indikace atorvastatinu jsou:

- jako doplněk diety ke snížení zvýšených hodnot celkového cholesterolu, LDL- cholesterolu, apolipoproteinu B a triglyceridů u pacientů s primární hypercholesterolemií, včetně familiální hypercholesterolemie (heterozygotní varianta) nebo kombinované (smíšené) hyperlipidemie (odpovídající typům IIa a IIb Fredricksonovy klasifikace), pokud jsou reakce na dietu a jiná nefarmakologická opatření nedostatečná,
- ke snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiální hypercholesterolemií jako doplněk ostatních léčebných opatření snižujících lipidy (například aferézy LDL) nebo jsou-li taková léčebná opatření nedostupná.

Výchozí informace o změně typu II v rámci postupu vzájemného uznávání (MRP)

V původní dokumentaci předložené se žádostí o změnu typu II v rámci MRP žadatel uváděl následující indikaci přípravku:

„Prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory (například diabetici 2. typu s jedním rizikovým faktorem a pacienti s hypertenzí a třemi rizikovými faktory) s normálními nebo zvýšenými hladinami cholesterolu, avšak bez klinicky průkazné ischemické choroby srdeční (ICHS).“

Tato formulace vycházela z výsledků dvou randomizovaných kontrolovaných studií provedených s atorvastatinem 10 mg u 10 000 pacientů (ve věku 40-79 let) s normálními až mírně zvýšenými hladinami cholesterolu, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčení pro anginu pectoris, avšak s hypertenzí a s alespoň 3 jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory, aby se zhodnotil účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS. Atorvastatin v celé této studované skupině významně snížil frekvenci koronárních a kardiovaskulárních příhod, iktů a revaskularizačních výkonů. Avšak při analýze podskupin rozdělených podle pohlaví (81 % mužů, 19 % žen) byl sice příznivý účinek atorvastatinu zaznamenán u mužů, nemohl být však prokázán u žen, přičemž celková mortalita, jakož i kardiovaskulární mortalita dosahovaly vyšších hodnot (nikoli významně) u žen. Studie CARDS byla provedena u 2 838 pacientů (věk 40-75 let) s normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu, diabetem 2. typu, jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem a bez klinicky průkazné ICHS. Atorvastatin významně snížil frekvenci významných kardiovaskulárních příhod, frekvenci fatálních, nefatálních i němých akutních infarktů myokardu, jakož i frekvenci iktů.

V závěrečné hodnotící zprávě (1. listopadu 2005) referenční členský stát navrhoval a držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s touto indikací:

„prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a jedním přídatným rizikovým faktorem s normální až mírně zvýšenou hladinou cholesterolu bez klinicky průkazné ischemické choroby srdeční,“

čímž omezili indikaci na populaci studie CARDS a na základě nedostatku prokázané účinnosti v podskupině žen přesunuli výsledky studie ASCOT-LLA do popisu v oddíle 5.1 Souhrnu údajů o přípravku.

Ke konci postupu vzájemného uznání panoval mezi členskými státy nesoulad, pokud jde o znění navržené indikace, které přiměřeně odráží údaje studií ASCOT-LLA a CARDS, přičemž fakticky vylučuje léčení u nediabetiků, a Španělsko dne 1. prosince 2005 informovalo výbor CHMP, že došlo

k oficiálnímu předložení záležitosti k arbitráži. Na prosincovém plenárním zasedání přijal výbor CHMP seznam otázek, které se soustředily na tyto body:

1. Jak v Souhrnu údajů o přípravku přiměřeně zohlednit nedostatek významného kladného účinku atorvastatinu pro kombinovaný primární cílový parametr a několik sekundárních cílových parametrů v podskupině žen.
2. Zda se má cílová populace studie ASCOT-LLA vyloučit z navržené indikace, a tudíž předem vyloučit z léčby nediabetické pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem.
3. Zda je kardioprotektivní účinek atorvastatinu větší, je-li používán v kombinaci s určitým antihypertenzivem, a zda by tato informace měla být zohledněna v souhrnu údajů o přípravku.
4. Do jaké míry může být vyžadovaná léčebná indikace použita na jiné dávky atorvastatinu než na dávky testované ve studiích CARDS a ASCOT-LLA.
5. Přehled schválených indikací atorvastatinu na základě studií ASCOT-LLA a CARDS v celé EU.

Hodnocení klinické účinnosti

Hlavní otázkou, o níž výbor CHMP diskutoval, byly výsledky studie ASCOT-LLA, a sice zprvke okolnost, že v podskupině žen nebyl zaznamenán příznivý účinek a že rovněž trend úmrtnosti zaznamenaný u této podskupiny nebyl nepříznivý, a zadruhé vliv pozorované interakce mezi antihypertenzivem amlodipin a atorvastatinem na hlavní výsledky studie u některých podskupin. Atorvastatin významně snížil frekvenci koronárních a kardiovaskulárních příhod, iktů a revaskularizací v celé studované skupině, avšak v podskupině žen se kladný účinek prokázat nemohl a celková mortalita i kardiovaskulární mortalita dosahovaly u žen vyšších hodnot (byť ne významně). S cílem umožnit posouzení výsledků studie ASCOT-LLA v rámci širšího pohledu a s cílem podpořit bezpečnost a prospěšnost atorvastatinu v primární prevenci kardiovaskulárních příhod, bez ohledu na pohlaví, předložil žadatel i) krátký přehled údajů s hlediska pohlaví z jiných klinických studií se statiny, ii) současné stanovisko vědeckých společností k doporučenému léčení kardiovaskulárních onemocnění u žen, iii) zásadní výsledky v členění podle pohlaví u studií ASCOT-LLA a CARDS se zdůrazněním podobností mezi studiemi a iv) odkaz na aktuální regulační pokyny a vědecká omezení při interpretaci analýz podskupin.

Žadatel odůvodnil názor, že v případě výsledků u žen ve studii ASCOT-LLA, které se zakládají na analýzách podskupin, jde o náhodné nálezy a nejsou považovány za vědecky dostatečně podložené, aby se staly základem nějakých regulačních opatření. Kromě toho poskytl žadatel dostatečné a objektivní odůvodnění, směřující proti omezení, podle kterého mají být ženy z navrhované indikace vyloučeny, a to vzhledem k současným znalostem týkajícím se příznivého účinku léčby statiny obecně a též konkrétně u žen, včetně výsledků studií, metodických pokynů a mezinárodních doporučení.

Hlavní znepokojení se týká „rizika kardiovaskulárních onemocnění“. Je zřejmé, že věku přizpůsobená absolutní prospěšnost primární prevence kardiovaskulárních onemocnění je mnohem nižší u žen než u mužů, protože u žen je ve stejném věku nižší riziko kardiovaskulárních onemocnění. Ke zjištění stejné absolutní účinnosti atorvastatinu u obou pohlaví je tudíž nutné provádět léčbu u žen, které mají stejné absolutní riziko jako muži, t.j. u žen s větším počtem přidatných rizikových faktorů, jako je vyšší věk, menopauza atd. Lékař musí mít na paměti, že rozhodnutí provádět léčbu u žen se musí zakládat nejen na klinických pokynech pro léčbu, nýbrž též na stanovení absolutního kardiovaskulárního rizika, při němž se bere v úvahu pohlaví, věk, kouření, krevní tlak, cholesterol atd. (např. pomocí Framinghamova skóre rizika ICHS). Výbor CHMP proto souhlasí, že vyloučení žen z indikace by zbavilo významnou populační podskupinu možnosti léčení atorvastatinem, ač jejich kardiovaskulární riziko tuto léčbu opravňuje, a domnívá se, že výše uvedené nálezy v podskupině žen ve studii ASCOT-LLA je třeba zohlednit v oddílu 5.1 Souhrnu údajů o přípravku.

Pokud jde o interakci pozorovanou mezi atorvastatinem a amlodipinem, souhrn zjištěných údajů ukazuje, že klinický význam této interakce je sporný, pokud vůbec existuje, a neopravňuje k provedení úprav pravidel pro předepisování tohoto přípravku. Navzdory tomu považoval výbor CHMP za nutné, aby byla tato zjištění zohledněna a aby do oddílu 5.1 Souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty následné faktické závěry do odstavce podávajícího souhrn výsledků studie ASCOT-LLA.

Méně důležitou diskusní otázkou byla použitelnost výsledků studie na jiné síly atorvastatinu. Výbor CHMP souhlasí, že není důvod se domnívat, že by ve schválené indikaci měly vyšší dávky nižší účinek než desetimiligramové dávky, nezávisle na individuálních cílových hladinách cholesterolu, a na potenciálně odlišném bezpečnostním profilu vyšších dávek. Vhodným místem k uvedení doporučení týkajícího se dávek je oddíl 4.2 Souhrnu údajů o přípravku, nikoli oddíl 4.1; došlo k doplnění přiměřeného doporučení pro dávkování.

Na závěr proběhla rozsáhlá diskuse o znění indikace, které nejlépe odráží výsledky vyhodnocených studií. Ačkoliv výbor CHMP souhlasí s požadavkem žadatele, aby se z indikace nevylučovaly ženy a osoby bez diabetu, považuje nárokovanou indikaci odrážející populace pacientů ve studiích ASCOT-LLA a CARDS za příliš širokou. Je pravda že, mnozí z těchto pacientů byli vystaveni nízkému riziku, zejména ženy ve studii ASCOT-LLA. Výsledky studií ukazují, že pro některé podskupiny s nízkým rizikem zahrnuté do studií, které odpovídají velkým populacím, není léčení při současné úrovni znalostí pravděpodobně indikované a schválení takové indikace by vedlo k léčení mnoha pacientů, kteří z léčby snižující lipidy nemají žádný prospěch. Výbor CHMP se proto kloní k omezení indikací na pacienty, kteří mají vysoké riziko vzniku první kardiovaskulární příhody, což přinutí předepisující spíše provádět individuální hodnocení rizika než se řídit při rozhodování o léčbě nějakým algoritmem.

Ve světle výše uvedeného uzavírá výbor CHMP, že indikace atorvastatinu „*prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s vyhodnoceným vysokým rizikem vzniku první kardiovaskulární příhody, jako doplněk nápravy ostatních rizikových faktorů*“ přiměřeně odráží dostupné údaje.

Obecné závěry o prospěšnosti a riziku

Na svém zasedání ve dnech 20. až 23. března 2006 zvážil výbor CHMP údaje o účinnosti předložené držiteli registračního rozhodnutí a dospěl k závěru, že bylo prokázáno, že atorvastatin jako doplněk nápravy ostatních rizikových faktorů byl účinný v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů, u nichž bylo riziko vzniku první kardiovaskulární příhody vyhodnoceno jako vysoké.

Výbor CHMP doporučil povolit změnu typu II ve smyslu rozšíření indikace.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP uvážil doporučení předložené podle čl. 6 odst. 12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 týkající se atorvastatinu (Sortis a související názvy – viz příloha I),
- držitel rozhodnutí o registraci (MAH) provedl v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) text navržený výborem CHMP:
 - Doporučuje se přidat do oddílu 4.1 tuto indikaci:
Prevence kardiovaskulárních příhod jako doplněk nápravy ostatních rizikových faktorů u pacientů, jejichž riziko první kardiovaskulární příhody je hodnoceno jako vysoké.
 - Dávkování v oddílu 4.2 bylo revidováno takto:
Ve studiích primární prevence činila dávka 10 mg/den. Vyšší dávky mohou být nutné k dosažení hladin (LDL-)cholesterolu odpovídajících současným směrnicím.
 - Oddíl 5.1 byl aktualizován, aby obsahoval tyto výsledky studií ASCOT-LLA a CARDS:

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS byl zjišťován v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacienti měli hypertenzi, byli ve věku 40-79 roků, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčeni pro anginu pectoris a s hladinami celkového cholesterolu $\leq 6,5$ mmol/l. Všichni pacienti vykazovali alespoň 3 z předem stanovených kardiovaskulárních rizikových faktorů: mužské pohlaví, věk ≥ 55 roků, kouření, diabetes, hypertrofii levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhodu, specifické změny na EKG, proteinurii/albuminurii. Ne všichni pacienti zařazení do studie byli hodnoceni jako vysoce riziková pro vznik první kardiovaskulární příhody. Pacienti byli léčeni antihypertenzivní terapií (režim s amlodipinem nebo atenololem) a buď atorvastatinem 10 mg (n=5168) denně nebo placebem (n=5137).

Absolutní a relativní účinek atorvastatinu na snížení rizika byl tento:

Příhoda	Relativní snížení rizika (%)	Počet příhod (Sortis nebo placebo)	Absolutní snížení rizika¹ (%)	Hodnota <i>p</i>
Fatální ICHS plus nefatální IM	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Všechny kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Všechny koronární příhody	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Na základě rozdílu hrubých podílů příhod, k nimž došlo během průměrné doby sledování 3,3 let.

ICHS (CHD) = ischemická choroba srdeční; IM (MI) = infarkt myokardu

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly významně sníženy (185 vs. 212 příhod, $p=0,17$ a 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V podskupinových analýzách podle pohlaví (81 % mužů, 19 % žen) byl příznivý účinek pozorován u mužů, nemohl však být zjištěn u žen, pravděpodobně v důsledku nízkého počtu příhod v podskupině žen. Celková i kardiovaskulární mortalita byla číselně větší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), nejednalo se však o statisticky významnou hodnotu. Docházelo k významné interakci se základní léčbou antihypertenzivy. Primární cílový parametr (fatální ICHS plus nefatální IM) byl atorvastatinem významně snížen u pacientů, kteří dostávali amlodipin (srdeční frekvence 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), avšak nikoli u pacientů léčených Atenololem (srdeční frekvence 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též zjišťován v randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) u pacientů s diabetem 2. typu ve věku 40-75 roků, bez kardiovaskulární choroby v anamnéze a s LDL-Cholesterolem $\leq 4,14$ mmol/l a TG $\leq 6,78$ mmol/l. Všichni pacienti měli alespoň jeden z těchto rizikových faktorů: hypertenzi, aktuální kouření, retinopatii, mikroalbuminurii nebo makroalbuminurii. Pacienti byli po průměrnou dobu sledování 3,9 roku léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně ($n=1428$), nebo placebem ($n=1410$).

Účinek absolutního a relativního snížení rizika atorvastatinu byl tento:

Příhoda	Relativní snížení rizika (%)	Počet příhod (Sortis vs. placebo)	Absolutní snížení rizika ¹ (%)	Hodnota <i>p</i>
Zásadní kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá smrt při ICHS, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, iktus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
IM (fatální a nefatální, němý IM)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Ikty (fatální a nefatální)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹Na základě rozdílu hrubých podílů příhod, k nimž došlo během průměrné doby sledování 3,9 let.

AIM = akutní infarkt myokardu, CABG = Bypass věnčité tepny (Coronary Artery Bypass Graft), ICHS = ischemická choroba srdeční, IM = infarkt myokardu, PTCA = perkutánní transluminální koronární angioplastika

Nebyl prokázán rozdíl v účinnosti léčby podle pohlaví, věku nebo výchozí hladiny LDL-cholesterolu. Pokud jde o podíl úmrtnosti, byl pozorován příznivý trend (82 úmrtí ve skupině placebo proti 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu, $p=0,0592$).

Bylo pozorováno relativní snížení rizika úmrtí o 27 % (82 úmrtí ve skupině placebo proti 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu) s hraniční statistickou významností ($p=0,0592$).

- V důsledku rozšíření indikací nebyly zjištěny žádné nežádoucí bezpečnostní nálezy.
- Výbor CHMP se proto domnívá, že poměr prospěšnosti a rizika je pro výše uvedené rozšíření indikace příznivý.

Výbor CHMP doporučil povolení změny rozhodnutí o registraci, která je zohledněna v Souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci v příloze III pro atorvastatin (Sortis a související názvy – viz příloha I).

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<[viz Příloha I - doplní se národní údaje]> [For referral procedures]
{(Smyšlený) název} 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg obsahuje 32,80 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé potahované tablety elipsoidního tvaru, na jedné straně vyraženo "PD 155", na druhé straně vyraženo „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

{(Smyšlený) název} 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.

{(Smyšlený) název} 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

{(Smyšlený) název} 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 {(Smyšlený) název} by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {(Smyšlený) název}.

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

Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

Pro pacienty s prokázanou ischemickou chorobou srdeční nebo pro ostatní pacienty se zvýšeným rizikem pro vznik ischemických příhod je léčebným cílem LDL-C <3 mmol/L (nebo <115 mg/dL) a celkový cholesterol <5 mmol/L (nebo <190 mg/dL).

Upraveno z „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention“, in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku {(Smyšlený) název} 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 má zahájit přípravkem {(Smyšlený) název} 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 sekvstrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu.

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 {(Smyšlený) název} na lipidy. Není tedy nutné dávkování nijak zvlášť upravovat.

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a snášenlivost atorvastatinu 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. Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty. 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 {(Smyšlený) název} je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou 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
- 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 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 {(Smyšlený) název} u snížit nebo terapii vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, by měli být léčeni přípravkem {(Smyšlený) název} s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy – 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 rabdomyolýzu. 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 rabdomyolýzu

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možnými efekty 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 třeba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je třeba přerušit léčbu, 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 nižších dávkách a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10x$ ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rabdomyolýza.

Riziko rabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteázy (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, Lappovy deficeience laktózy nebo malabsorbce glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, fibráty, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu nebo deriváty kyseliny nikotinové (niacin), přičemž se vzácně objevila rabdomyolýza s poruchou funkce ledvin jako následek myoglobinurie. Je třeba zvážit přínos a riziko souběžné léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4. Může dojít k interakci, je-li {(Smyšlený) název} podáván spolu s inhibitory cytochromu P 450 3A4 (cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klarytromycinu, nefadozonu, antimykotika azolového typu včetně itraconazolu a HIV proteáz). Souběžné podání může vést k zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Je třeba zvláštní opatrnosti při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami (viz bod 4.4)

Inhibitory P-glykoproteinu

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu (např. cyklosporin) mohou zvýšit biologickou dostupnost atorvastatinu.

Erytromycin, Klarytromycin

Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a erytromycinu (500 mg 4x denně), nebo klarytromycinu (500 mg 2x denně), známých inhibitorů cytochromu P450 3A4, vedly ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu. Klarytromycin zvyšoval C_{max} a AUC atorvastatinu o 56% resp. 80%.

Itraconazol

Souběžné podání atorvastatinu 40 mg a itakonazolu 200 mg denně vyústilo v trojnásobné zvýšení AUC atorvastatinu.

Inhibitory proteáz

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteáz, známých inhibitorů cytochromu P 450 3A4 bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin atorvastatinu.

Grepfruitová šťáva

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240ml skleničky grepfruitové šťávy vyústil v nárůst 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 P 450 3A4

Efekt přípravků, které mají indukční vliv na cytochrom P 450 3A4 (rifampicin, fenytoin), na {(Smyšlený) název} není známý. Možné interakce s dalšími substráty tohoto isoenzymu nejsou známy, ale měly by být brány v úvahu při současném podávání jiných léků s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika III. třídy včetně amiodaronu.

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/fibráty

Riziko myopatie způsobené atorvastatinem může být vyšší za současného užívání fibrátů. S ohledem na výsledky in vitro studií je metabolická cesta atorvastatinu inhibována gemfibrozilem glukoronidizací. Toto může vést až ke zvýšení plazmatických hladin atorvastatinu (viz bod 4.4).

Digoxin

Současné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu 10mg, 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 transportu proteinu, P-glykoproteinu. Je nutné kontrolovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Vedou při společném užívání s atorvastatinem ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při dávkování antikoncepce.

Colestipol

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

Antacida

Při současném užívání antacid obsahujících hydroxid hlinitý a hořečnatý s přípravkem {(Smyšlený) název} dochází ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca. 35%. Snížování LDL-cholesterolu zůstalo však nezměněno.

Warfarin

Způsobuje při současném užívání s přípravkem {(Smyšlený) název} mírné snížení protrombinového času během prvních dnů léčby, stav se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby přípravkem {(Smyšlený) název}.

název}. Přesto však je třeba tyto pacienty kontrolovat.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek fenazonu a přípravku {(Smyšlený) název} má malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

Cimetidin

V interakční studii s cimetidinem a přípravkem {(Smyšlený) název} nebyly pozorovány žádné interakce.

Amlodipin

Farmakokinetika atorvastatinu nebyla změněna při současném užívání atorvastatinu 80 mg a amlodipinu 10 mg v rovnovážném stavu.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné ovlivnění mezi přípravkem {(Smyšlený) název} a antihypertenzivy nebo antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

{(Smyšlený) název} je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční prostředky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a laktace není zatím doložena.

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků byl opožděn a postnatální přežívání sníženo, pokud byla látka podávána samicím potkanům 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 plasmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

{(Smyšlený) název} má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Méně než 2% pacientů bylo z důvodů nežádoucích účinků majících vztah k léčbě přípravkem {(Smyšlený) název} z klinických studií vyřazeno.

Uvedeny jsou podle frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ a velmi vzácné $\leq 1/10000$).

Poruchy gastrointestinálního systému

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nausea, 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, hyperglykemie, hypoglykemie, pankreatitida

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie
Méně časté: amnézie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestézie, hypestézie
Méně časté: periferní neuropatie

Poruchy hepatobiliárního systému

Vzácné: hepatitida, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožních tkání

Časté: kožní vyrážka, pruritus
Méně časté: kopřivka
Velmi vzácné: angioneurotický edém, bulózní exantéma (včetně erythrema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy).

Ušní poruchy

Méně časté: tinitus

Muskuloskeletální poruchy

Časté: myalgie, artralgie
Méně časté: myopatie
Vzácné: myositida, rabdomyolýza

Poruchy reprodukčního systému

Méně časté: impotence

Celkové poruchy

Časté: asténie, bolest na hrudi, bolest zad, periferní otok
Méně časté: malátnost, přírůstek váhy

Laboratorní nálezy

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název} pozorován vzestup transamináz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot)

sérových transamináz se vyskytlo u 0,8% pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název}. 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 přípravkem {(Smyšlený) název} 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 přípravkem {(Smyšlený) název}. 0,1% těchto pacientů hlásilo ještě myalgie, palpační citlivost nebo svalovou slabost (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Speciální léčba při předávkování přípravkem {(Smyšlený) název} 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: hypolipidikum, C10AA05

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 triglyceridů snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality. Studie sledující vliv atorvastatinu na mortalitu a morbiditu nebyly dosud ukončeny.

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 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 +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 $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) oproti základní hladině $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na střední hodnotu $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) oproti základní hladině $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) (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 3086 pacientů ((Smyslený) název} n=1538; placebo n=1548) 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 $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (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=5168) nebo placebem (n=5137).

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, $p=0,17$ and 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V analýze podskupin založené na pohlaví (81% mužů a 19% žen), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale nebyl zaznamenán 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, dvojité slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii the 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) and 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 ($n=1428$) nebo placebem ($n=1410$), 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
Hlavní kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální IM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (fatální a nefatální IM, 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, IM = 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 pacientově pohlaví, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině na placebo vs. 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu, $p=0,0592$).

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 $\geq 98\%$ na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 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 inhibicí 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 plasmy 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 osob 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 – plocha pod křivkou) 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 zvýšena (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 s myšmi 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 elastogenní 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

Uhličitan vápenatý
Mikrokryсталická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Polysorbát 80
Hyprolosa
Magnesium – stearát

Filmový potah tablet

Hydroxypropylmethylcelulóza
Makrogol
Oxid titaničitý
Mastek
Simetikon
Stearát emulgátor
Kyselina sorbová
Kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.
Nemocniční balení o obsahu 200 (10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Blistr se skládá z tvarované vrstvy vyrobené z materiálu polyamid/hliníková folie/PVC a z výztuže vyrobené buď zatavením potahu z materiálu papír/polyester/hliníková folie/vinyl nebo zatavením potahu z materiálu hliníková folie/vinyl.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje]>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[doplní se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.11.1996 / 31.10.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<[viz Příloha I - doplní se národní údaje]> [For referral procedures]
{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg obsahuje 65,61 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé potahované tablety elipsoidního tvaru, na jedné straně vyraženo „PD 156“, na druhé straně vyraženo „20“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

{(Smyšlený) název} 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.

{(Smyšlený) název} 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

{(Smyšlený) název} 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 {(Smyšlený) název} by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {(Smyšlený) název}.

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 10 mg atorvastatinu 1x denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů a dále. Maximální dávka je 80 mg atorvastatinu 1x denně.

Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

Pro pacienty s prokázanou ischemickou chorobou srdeční nebo pro ostatní pacienty se zvýšeným rizikem pro vznik ischemických příhod je léčebným cílem LDL-C <3 mmol/L (nebo <115 mg/dL) a celkový cholesterol <5 mmol/L (nebo <190 mg/dL).

Upraveno z „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention“, in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku {(Smyslený) název} 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 má zahájit přípravkem {(Smyslený) název} 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 sekvstrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu.

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 {(Smyslený) název} na lipidy. Není tedy nutné dávkování nijak zvlášť upravovat.

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a snášenlivost atorvastatinu 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. Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty. 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 {(Smyšlený) název} je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou 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
- u žen v reprodukčním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci

4.5 Zvláštní upozornění a 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 {(Smyšlený) název} snížit nebo terapii vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, by měli být léčeni přípravkem {(Smyšlený) název} s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo

Atovarstatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy – 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 rabdomyolýzu. 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 rabdomyolýzu

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možnými efekty 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 provázána 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 třeba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je třeba přerušit léčbu, 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 nižších dávkách a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10x$ ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rabdomyolýza.

Riziko rabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteázy (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, Lappovy deficiencie laktózy nebo malabsorbce glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, fibráty, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu nebo deriváty kyseliny nikotinové (niacin), přičemž se vzácně objevila rabdomyolýza s poruchou funkce ledvin jako následek myoglobinurie. Je třeba zvážit přínos a riziko souběžné léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4. Může dojít k interakci, je-li {(Smyslený název} podáván spolu s inhibitory cytochromu P 450 3A4 (cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klarytromycinu, nefadozonu, antimykotika azolového typu včetně itakonazolu

a HIV proteáz). Souběžné podání může vést k zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Je třeba zvláštní opatrnosti při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami (viz bod 4.4)

Inhibitory P-glykoproteinu

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu (např. cyklosporin) mohou zvýšit biologickou dostupnost atorvastatinu.

Erytromycin, Klarytromycin

Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a erytromycinu (500 mg 4x denně), nebo klarytromycinu (500 mg 2x denně), známých inhibitorů cytochromu P450 3A4, vedly ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu. Klarytromycin zvyšoval C_{max} a AUC atorvastatinu o 56% resp. 80%.

Itrakonazol

Souběžné podání atorvastatinu 40 mg a itakonazolu 200 mg denně vyústilo v trojnásobné zvýšení AUC atorvastatinu.

Inhibitory proteáz

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteáz, známých inhibitorů cytochromu P 450 3A4 bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin atorvastatinu.

Grepfruitová šťáva

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240ml skleničky grepfruitové šťávy vyústil v nárůst 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 reduktázy inhibitorů (atorvastatinu a metabolitů) 1,3x. Současný příjem velkého množství atorvastatinu a grepfruitové šťávy není proto doporučován.

Induktory cytochromu P 450 3A4

Efekt přípravků, které mají indukční vliv na cytochrom P 450 3A4 (rifampicin, fenytoin), na {(Smyšlený) název} není známý. Možné interakce s dalšími substráty tohoto isoenzymu nejsou známy, ale měly by být brány v úvahu při současném podávání jiných léků s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika III. třídy včetně amiodaronu.

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/fibráty

Riziko myopatie způsobené atorvastatinem může být vyšší za současného užívání fibrátů. S ohledem na výsledky in vitro studií je metabolická cesta atorvastatinu inhibována gemfibrozilem glukoronidizací. Toto může vést až ke zvýšení plazmatických hladin atorvastatinu (viz bod 4.4).

Digoxin

Současné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu 10mg, 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 transportu proteinu, P-glykoproteinu. Je nutné kontrolovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Vedou při společném užívání s atorvastatinem ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při dávkování antikoncepce.

Colestipol

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

Antacida

Při současném užívání antacid obsahujících hydroxid hlinitý a hořečnatý s přípravkem {(Smyšlený) název} dochází ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca. 35%. Snížování LDL-cholesterolu zůstalo však nezměněno.

Warfarin

Způsobuje při současném užívání s přípravkem {(Smyšlený) název} mírné snížení protrombinového času během prvních dnů léčby, stav se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby přípravkem {(Smyšlený) název}. Přesto však je třeba tyto pacienty kontrolovat.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek fenazonu a přípravku {(Smyšlený) název} má malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

Cimetidin

V interakční studii s cimetidinem a přípravkem {(Smyšlený) název} nebyly pozorovány žádné interakce.

Amlodipin

Farmakokinetika atorvastatinu nebyla změněna při současném užívání atorvastatinu 80 mg a amlodipinu 10 mg v rovnovážném stavu.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné ovlivnění mezi přípravkem {(Smyšlený) název} a antihypertenzivy nebo antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

{(Smyšlený) název} je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční prostředky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a laktace není zatím doložena.

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků byl opožděn a postnatální přežívání sníženo, pokud byla látka podávána samicím potkanům 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 plasmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

{(Smyšlený) název} má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly poruchy zažívacího systému: zácpa, nadýmání, dyspepsie,

bolesti břicha, bolesti hlavy, které se zlepšily v průběhu léčby.

Méně než 2% pacientů bylo z důvodů nežádoucích účinků majících vztah k léčbě přípravkem {(Smyslený) název} z klinických studií vyřazeno.

Uvedeny jsou podle frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ a velmi vzácné $\leq 1/10000$).

Poruchy gastrointestinálního systému

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, hyperglykemie, hypoglykemie, pankreatitida

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie

Méně časté: amnézie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestézie, hypestézie

Méně časté: periferní neuropatie

Poruchy hepatobiliárního systému

Vzácné: hepatitida, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožních tkání

Časté: kožní vyrážka, pruritus

Méně časté: kopřivka

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

Ušní poruchy

Méně časté: tinitus

Muskuloskeletální poruchy

Časté: myalgie, artralgie

Méně časté: myopatie

Vzácné: myositida, rabdomyolýza

Poruchy reprodukčního systému

Méně časté: impotence

Celkové poruchy

Časté: asténie, bolest na hrudi, bolest zad, periferní otok

Méně časté: malátnost, přírůstek váhy

Laboratorní nálezy

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název} pozorován vzestup transamináz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových transamináz se vyskytlo u 0,8% pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název}. 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 přípravkem {(Smyšlený) název} 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 přípravkem {(Smyšlený) název}. 0,1% těchto pacientů hlásilo ještě myalgie, palpační citlivost nebo svalovou slabost (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Speciální léčba při předávkování přípravkem {(Smyšlený) název} 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: hypolipidemikum, C10AA05

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reductázy. 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 reductázy 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 triglyceridů snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality. Studie sledující vliv atorvastatinu na mortalitu a morbiditu nebyly dosud ukončeny.

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 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 +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 $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) oproti základní 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 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 3086 pacientů ({(Smyslený) název} n=1538; placebo n=1548) 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 significance (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 $\leq 6,5$ 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=5168) nebo placebem (n=5137).

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, $p=0,17$ and 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V analýze podskupin založené na pohlaví (81% mužů a 19% žen), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale nebyl zaznamenán 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, dvojité slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii the 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) and 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 ($n=1428$) nebo placebem ($n=1410$), 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
Hlavní kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální IM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (fatální a nefatální IM, 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, IM = 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 pacientově pohlaví, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině na placebo vs. 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu, $p=0,0592$).

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 $\geq 98\%$ na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 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 inhibicí 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 plasmy 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 osob 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 – plocha pod křivkou) 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 zvýšena (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 s myši 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 elastogenní 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

Uhličitan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Polysorbát 80
Hyprolosa
Magnesium – stearát

Filmový potah tablet

Hydroxypropylmethylcelulóza
Makrogol
Oxid titaničitý
Mastek
Simetikon
Stearát emulgátor
Kyselina sorbová
Kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.
Nemocniční balení o obsahu 200 (10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Blistr se skládá z tvarované vrstvy vyrobené z materiálu polyamid/hliníková folie/PVC a z výztuže vyrobené buď zatavením potahu z materiálu papír/polyester/hliníková folie/vinyl nebo zatavením potahu z materiálu hliníková folie/vinyl.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje]>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[doplní se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.11.1996 / 31.10.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<[viz Příloha I - doplní se národní údaje]> [For referral procedures]
{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 40 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg obsahuje 131,22 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé potahované tablety elipsoidního tvaru, na jedné straně vyraženo „PD 157“, na druhé straně vyraženo „40“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

{(Smyšlený) název} 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.

{(Smyšlený) název} 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

{(Smyšlený) název} 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 {(Smyšlený) název} by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {(Smyšlený) název}.

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

Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

Pro pacienty s prokázanou ischemickou chorobou srdeční nebo pro ostatní pacienty se zvýšeným rizikem pro vznik ischemických příhod je léčebným cílem LDL-C <3 mmol/L (nebo <115 mg/dL) a celkový cholesterol <5 mmol/L (nebo <190 mg/dL).

Upraveno z „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention“, in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku {(Smyšlený) název} 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 má zahájit přípravkem {(Smyšlený) název} 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 sekvetrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu.

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 {(Smyslený) název} na lipidy. Není tedy nutné dávkování nijak zvlášť upravovat.

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a snášenlivost atorvastatinu 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. Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty. 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 {(Smyslený) název} je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou 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
- 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 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 {(Smyslený) název} snížit nebo terapii vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, by měli být léčeni přípravkem {(Smyslený) název} s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy – 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 rabdomyolýzu. 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 rabdomyolýzu

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možnými efekty 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 třeba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je třeba přerušit léčbu, 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 nižších dávkách a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10x$ ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rabdomyolýza.

Riziko rabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteázy (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, Lappovy deficiencie laktózy nebo malabsorbce glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, fibráty, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu nebo deriváty kyseliny nikotinové (niacin), přičemž se vzácně objevila rabdomyolýza s poruchou funkce ledvin jako následek myoglobinurie. Je třeba zvážit přínos a riziko souběžné léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4. Může dojít k interakci, je-li {(Smyšlený) název} podáván spolu s inhibitory cytochromu P 450 3A4 (cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klarytromycinu, nefadozonu, antimykotika azolového typu včetně itakonazolu

a HIV proteáz). Souběžné podání může vést k zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Je třeba zvláštní opatrnosti při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami (viz bod 4.4)

Inhibitory P-glykoproteinu

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu (např. cyklosporin) mohou zvýšit biologickou dostupnost atorvastatinu.

Erytromycin, Klarytromycin

Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a erytromycinu (500 mg 4x denně), nebo klarytromycinu (500 mg 2x denně), známých inhibitorů cytochromu P450 3A4, vedly ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu. Klarytromycin zvyšoval C_{max} a AUC atorvastatinu o 56% resp. 80%.

Itrakonazol

Souběžné podání atorvastatinu 40 mg a itrakonazolu 200 mg denně vyústilo v trojnásobné zvýšení AUC atorvastatinu.

Inhibitory proteáz

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteáz, známých inhibitorů cytochromu P 450 3A4 bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin atorvastatinu.

Grepfruitová šťáva

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240ml skleničky grepfruitové šťávy vyústil v nárůst 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 reduktázy inhibitorů (atorvastatinu a metabolitů) 1,3x. Současný příjem velkého množství atorvastatinu a grepfruitové šťávy není proto doporučován.

Induktory cytochromu P 450 3A4

Efekt přípravků, které mají indukční vliv na cytochrom P 450 3A4 (rifampicin, fenytoin), na {(Smyšlený) název} není známý. Možné interakce s dalšími substráty tohoto isoenzymu nejsou známy, ale měly by být brány v úvahu při současném podávání jiných léků s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika III. třídy včetně amiodaronu.

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/fibráty

Riziko myopatie způsobené atorvastatinem může být vyšší za současného užívání fibrátů. S ohledem na výsledky in vitro studií je metabolická cesta atorvastatinu inhibována gemfibrozilem glukoronidizací. Toto může vést až ke zvýšení plazmatických hladin atorvastatinu (viz bod 4.4).

Digoxin

Současné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu 10mg, 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 transportu proteinu, P-glykoproteinu. Je nutné kontrolovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Vedou při společném užívání s atorvastatinem ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při dávkování antikoncepce.

Colestipol

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

Antacida

Při současném užívání antacid obsahujících hydroxid hlinitý a hořečnatý s přípravkem {(Smyšlený) název} dochází ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca. 35%. Snižování LDL-cholesterolu zůstalo však nezměněno.

Warfarin

Způsobuje při současném užívání s přípravkem {(Smyšlený) název} mírné snížení protrombinového času během prvních dnů léčby, stav se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby přípravkem {(Smyšlený) název}. Přesto však je třeba tyto pacienty kontrolovat.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek fenazonu a přípravku {(Smyšlený) název} má malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

Cimetidin

V interakční studii s cimetidinem a přípravkem {(Smyšlený) název} nebyly pozorovány žádné interakce.

Amlodipin

Farmakokinetika atorvastatinu nebyla změněna při současném užívání atorvastatinu 80 mg a amlodipinu 10 mg v rovnovážném stavu.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné ovlivnění mezi přípravkem {(Smyšlený) název} a antihypertenzivy nebo antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

{{Smyšlený} název} je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční prostředky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a laktace není zatím doložena.

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků 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 plasmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

{{Smyšlený} název} má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Méně než 2% pacientů bylo z důvodů nežádoucích účinků majících vztah k léčbě přípravkem {{Smyšlený} název} z klinických studií vyřazeno.

Uvedeny jsou podle frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ a velmi vzácné $\leq 1/10000$).

Poruchy gastrointestinálního systému

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nevolnost, 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, hyperglykemie, hypoglykemie, pankreatitida

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie
Méně časté: amnézie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestézie, hypestézie

Méně časté: periferní neuropatie

Poruchy hepatobiliárního systému

Vzácné: hepatitida, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožních tkání

Časté: kožní vyrážka, pruritus

Méně časté: kopřivka

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

Ušní poruchy

Méně časté: tinitus

Muskuloskeletální poruchy

Časté: myalgie, artralgie

Méně časté: myopatie

Vzácné: myositida, rabdomyolýza

Poruchy reprodukčního systému

Méně časté: impotence

Celkové poruchy

Časté: asténie, bolest na hrudi, bolest zad, periferní otok

Méně časté: malátnost, přírůstek váhy

Laboratorní nálezy

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název} pozorován vzestup transamináz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušeni léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových transamináz se vyskytlo u 0,8% pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název}. 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 přípravkem {(Smyšlený) název} 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 přípravkem {(Smyšlený) název}. 0,1% těchto pacientů hlásilo ještě myalgie, palpační citlivost nebo svalovou slabost (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Speciální léčba při předávkování přípravkem {(Smyšlený) název} 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: hypolipidemikum, C10AA05

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reductázy. 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 reductázy 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 triglyceridů snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality. Studie sledující vliv atorvastatinu na mortalitu a morbiditu nebyly dosud ukončeny.

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 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 +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 $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) oproti základní 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 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 3086 pacientů ({(Smyslený) název} $n=1538$; placebo $n=1548$) 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 significance (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 $\leq 6,5$ 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 ($n=5168$) nebo placebem ($n=5137$).

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, $p=0,17$ and 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V analýze podskupin založené na pohlaví (81% mužů a 19% žen), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale nebyl zaznamenán 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, dvojité slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii the 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) and 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 ($n=1428$) nebo placebem ($n=1410$), 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
Hlavní kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální IM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (fatální a nefatální IM, 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, IM = 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 pacientově pohlaví, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině na placebo vs. 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu, $p=0,0592$).

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 $\geq 98\%$ na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 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 inhibicí 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 plasmy 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 osob 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 – plocha pod křivkou) 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 zvýšena (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 s myšmi 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 elastogenní 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

Uhličitan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Polysorbát 80
Hyprolosa
Magnesium – stearát

Filmový potah tablet

Hydroxypropylmethylcelulóza
Makrogol
Oxid titaničitý
Mastek
Simetikon
Stearát emulgátor
Kyselina sorbová
Kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.
Nemocniční balení o obsahu 200 (10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Blistr se skládá z tvarované vrstvy vyrobené z materiálu polyamid/hliníková folie/PVC a z výztuže vyrobené buď zatavením potahu z materiálu papír/polyester/hliníková folie/vinyl nebo zatavením potahu z materiálu hliníková folie/vinyl.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje]>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[doplní se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.11.1996 / 31.10.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<[viz Příloha I - doplní se národní údaje]> [For referral procedures]
{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg obsahuje 262,44 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé potahované tablety elipsoidního tvaru, na jedné straně vyraženo „PD 158“, na druhé straně vyraženo „80“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

{(Smyšlený) název} 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.

{(Smyšlený) název} 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

{(Smyšlený) název} 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 {(Smyšlený) název} by měl mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který by měl dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {(Smyšlený) název}.

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 10 mg atorvastatinu 1x denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů a dále. Maximální dávka je 80 mg atorvastatinu 1x denně.

Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

Pro pacienty s prokázanou ischemickou chorobou srdeční nebo pro ostatní pacienty se zvýšeným rizikem pro vznik ischemických příhod je léčebným cílem LDL-C <3 mmol/L (nebo <115 mg/dL) a celkový cholesterol <5 mmol/L (nebo <190 mg/dL).

Upraveno z „Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention“, in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270

Primární hypercholesterolemie a smíšená (kombinovaná) hyperlipidemie

Ve většině případů je dávka 10 mg přípravku {(Smyslený) název} 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 má zahájit přípravkem {(Smyslený) název} 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 sekvstrant žlučových kyselin se 40 mg atorvastatinu.

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 {(Smyslený) název} na lipidy. Není tedy nutné dávkování nijak zvlášť upravovat.

Dávkování u starších pacientů

Účinnost a snášenlivost atorvastatinu 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. Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty. 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 {(Smyšlený) název} je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou 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
- 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 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 {(Smyšlený) název} u snížit nebo terapii vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, by měli být léčeni přípravkem {(Smyšlený) název} s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo

Atovarstatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rabdomyolýzy – 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 rabdomyolýzu. 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 rabdomyolýzu

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možnými efekty 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 ($> 5 \times$ 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 provázána malátností a horečkou
- objeví-li se tyto symptomy během léčby atorvastatinem, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčbu je třeba přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je třeba přerušit léčbu, i když hladiny CK jsou nižší než $\leq 5 \times$ ULN.
- Jsou-li symptomy odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nižších dávkách a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu atorvastatinem je třeba přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována příp. předpokládána rabdomyolýza.

Riziko rabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo inhibitory HIV proteázy (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, Lappovy deficeience laktózy nebo malabsorbce glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko myopatie při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, fibráty, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu nebo deriváty kyseliny nikotinové (niacin), přičemž se vzácně objevila rabdomyolýza s poruchou funkce ledvin jako následek myoglobinurie. Je třeba zvážit přínos a riziko souběžné léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P 450 3A4

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4. Může dojít k interakci, je-li {(Smyšlený) název} podáván spolu s inhibitory cytochromu P 450 3A4 (cyklosporin, makrolidová antibiotika včetně erytromycinu a klaritromycinu, nefadozonu, antimykotika azolového typu včetně itraconazolu a HIV proteáz). Souběžné podání může vést k zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu. Je třeba zvláštní opatrnosti při kombinování atorvastatinu s těmito léčivými látkami (viz bod 4.4)

Inhibitory P-glykoproteinu

Atorvastatin a jeho metabolity jsou substráty P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu (např. cyklosporin) mohou zvýšit biologickou dostupnost atorvastatinu.

Erytromycin, Klaritromycin

Současné užívání atorvastatinu 10 mg 1x denně a erytromycinu (500 mg 4x denně), nebo klaritromycinu (500 mg 2x denně), známých inhibitorů cytochromu P450 3A4, vedly ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu. Klaritromycin zvyšoval C_{max} a AUC atorvastatinu o 56% resp. 80%.

Itrakonazol

Souběžné podání atorvastatinu 40 mg a itrakonazolu 200 mg denně vyústilo v trojnásobné zvýšení AUC atorvastatinu.

Inhibitory proteáz

Souběžné podání atorvastatinu a inhibitorů proteáz, známých inhibitorů cytochromu P 450 3A4 bylo spojeno se zvýšením plazmatických hladin atorvastatinu.

Grepfruitová šťáva

Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240ml skleničky grepfruitové šťávy vyústil v nárůst 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 P 450 3A4

Efekt přípravků, které mají indukční vliv na cytochrom P 450 3A4 (rifampicin, fenytoin), na {(Smyšlený) název} není známý. Možné interakce s dalšími substráty tohoto isoenzymu nejsou známy, ale měly by být brány v úvahu při současném podávání jiných léků s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika III. třídy včetně amiodaronu.

Jiná souběžná léčba

Gemfibrozil/fibráty

Riziko myopatie způsobené atorvastatinem může být vyšší za současného užívání fibrátů. S ohledem na výsledky in vitro studií je metabolická cesta atorvastatinu inhibována gemfibrozilem glukoronidizací. Toto může vést až ke zvýšení plazmatických hladin atorvastatinu (viz bod 4.4).

Digoxin

Současné opakované užívání digoxinu a atorvastatinu 10mg, 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 transportu proteinu, P-glykoproteinu. Je nutné kontrolovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Vedou při společném užívání s atorvastatinem ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu. Toto zvýšení koncentrace musí být zohledněno při dávkování antikoncepce.

Colestipol

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

Antacida

Při současném užívání antacid obsahujících hydroxid hlinitý a hořečnatý s přípravkem {(Smyšlený) název} dochází ke snížení plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů o cca. 35%. Snižování LDL-cholesterolu zůstalo však nezměněno.

Warfarin

Způsobuje při současném užívání s přípravkem {(Smyšlený) název} mírné snížení protrombinového

času během prvních dnů léčby, stav se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby přípravkem {(Smyšlený) název}. Přesto však je třeba tyto pacienty kontrolovat.

Fenazon

Současné podávání opakovaných dávek fenazonu a přípravku {(Smyšlený) název} má malý nebo žádný účinek na vylučování fenazonu.

Cimetidin

V interakční studii s cimetidinem a přípravkem {(Smyšlený) název} nebyly pozorovány žádné interakce.

Amlodipin

Farmakokinetika atorvastatinu nebyla změněna při současném užívání atorvastatinu 80 mg a amlodipinu 10 mg v rovnovážném stavu.

Ostatní

Klinické studie neprokázaly vzájemné ovlivnění mezi přípravkem {(Smyšlený) název} a antihypertenzivy nebo antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

{(Smyšlený) název} je v těhotenství a v období kojení kontraindikován. Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční prostředky. Bezpečnost atorvastatinu v období těhotenství a laktace není zatím doložena.

Pokusy se zvířaty nasvědčují, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků byl opožděn a postnatální přežívání sníženo, pokud byla látka podávána samicím potkanům 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 plasmě. Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

{(Smyšlený) název} má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Méně než 2% pacientů bylo z důvodů nežádoucích účinků majících vztah k léčbě přípravkem {(Smyšlený) název} z klinických studií vyřazeno.

Uvedeny jsou podle frekvence (časté $\geq 1/100$ a $<1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ a $<1/100$, vzácné $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ a velmi vzácné $\leq 1/10000$).

Poruchy gastrointestinálního systému

Časté: zácpa, nadýmání, dyspepsie, nevolnost, 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, hyperglykemie, hypoglykemie, pankreatitida

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie

Méně časté: amnézie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať, parestézie, hypestézie

Méně časté: periferní neuropatie

Poruchy hepatobiliárního systému

Vzácné: hepatitida, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožních tkání

Časté: kožní vyrážka, pruritus

Méně časté: kopřivka

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

Ušní poruchy

Méně časté: tinitus

Muskuloskeletální poruchy

Časté: myalgie, artralgie

Méně časté: myopatie

Vzácné: myositida, rabdomyolýza

Poruchy reprodukčního systému

Méně časté: impotence

Celkové poruchy

Časté: asténie, bolest na hrudi, bolest zad, periferní otok

Méně časté: malátnost, přírůstek váhy

Laboratorní nálezy

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název} pozorován vzestup transamináz v séru. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a

nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových transamináz se vyskytlo u 0,8% pacientů léčených přípravkem {(Smyšlený) název}. 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 přípravkem {(Smyšlený) název} 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 přípravkem {(Smyšlený) název}. 0,1% těchto pacientů hlásilo ještě myalgie, palpační citlivost nebo svalovou slabost (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Speciální léčba při předávkování přípravkem {(Smyšlený) název} 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: hypolipidikum, C10AA05

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 triglyceridů snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality. Studie sledující vliv atorvastatinu na mortalitu a morbiditu nebyly dosud ukončeny.

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 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 +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 $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) oproti základní 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 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 3086 pacientů ({(Smyšlený) název} n=1538; placebo n=1548) 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 $\leq$ 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 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=5168) nebo placebem (n=5137).

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, $p=0,17$ and 74 vs. 82 příhod, $p=0,51$). V analýze podskupin založené na pohlaví (81% mužů a 19% žen), prospěšný účinek z použití atorvastatinu bylo možno sledovat u mužů, ale nebyl zaznamenán 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, dvojité slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii the 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) and 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 ($n=1428$) nebo placebem ($n=1410$), 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
Hlavní kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální IM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (fatální a nefatální IM, 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, IM = 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 pacientově pohlaví, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině na placebo vs. 61 úmrtí ve skupině atorvastatinu, $p=0,0592$).

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 $\geq 98\%$ na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 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 inhibicí 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 plasmy 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 osob 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 – plocha pod křivkou) 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 zvýšena (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 s myši stoupala 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 elastogenní 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

Uhličitan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Polysorbát 80
Hyprolosa
Magnesium – stearát

Filmový potah tablet

Hydroxypropylmethylcelulóza
Makrogol
Oxid titaničitý
Mastek
Simetikon
Stearát emulgátor
Kyselina sorbová
Kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.
Nemocniční balení o obsahu 200 (10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Blistr se skládá z tvarované vrstvy vyrobené z materiálu polyamid/hliníková folie/PVC a z výztuže vyrobené buď zatavením potahu z materiálu papír/polyester/hliníková folie/vinyl nebo zatavením potahu z materiálu hliníková folie/vinyl.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje]>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[doplní se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

08.08.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

**Krabička s blistry (blistry s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)
Nemocniční balení (blistry s 200 & 500 tabletami)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum trihydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje monohydrát laktosy. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

4 tablety
7 tablet
10 tablet
14 tablet
20 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
56 tablet
84 tablet
98 tablet
100 tablet
200 tablet
500 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Užívejte podle pokynů lékaře.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplň se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplň se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

<[doplň se národní údaje] >

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

<[doplní se národní údaje] >

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg potahované tablety

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplň se národní údaje] >
{Název}

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička s blistry (blistry s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)
Nemocniční balení (blistry s 200 & 500 tabletami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV}} 20 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum trihydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje monohydrát laktosy. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

4 tablety
7 tablet
10 tablet
14 tablet
20 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
56 tablet
84 tablet
98 tablet
100 tablet
200 tablet
500 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Užívejte podle pokynů lékaře.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

<[doplní se národní údaje] >

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

<[doplní se národní údaje] >

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg potahované tablety

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplň se národní údaje] >
{Název}

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička s blistry (blistry s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)
Nemocniční balení (blistry s 200 & 500 tabletami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum trihydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 40 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje monohydrát laktosy. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

4 tablety
7 tablet
10 tablet
14 tablet
20 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
56 tablet
84 tablet
98 tablet
100 tablet
200 tablet
500 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Užívejte podle pokynů lékaře.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

<[doplní se národní údaje] >

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

<[doplní se národní údaje] >

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg potahované tablety

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg potahované tablety
Atorvastatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplň se národní údaje] >
{Název}

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička s blistry (blistry s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)
Nemocniční balení (blistry s 200 & 500 tabletami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV}} 80 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum trihydricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje monohydrát laktosy. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety

4 tablety
7 tablet
10 tablet
14 tablet
20 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
56 tablet
84 tablet
98 tablet
100 tablet
200 tablet
500 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Užívejte podle pokynů lékaře.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.

Před prvním použitím zkontrolujte, zda je obal neporušen.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplní se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

<[doplní se národní údaje] >

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

Č.šarže / Použitelné do: viz jednotlivé balení (označení na štítku pouze pro nemocniční balení)

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

<[doplní se národní údaje] >

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV}} 80 mg potahované tablety

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg potahované tablety
Atorvastatinum calcicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[doplň se národní údaje] >
{Název}

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg}
potahované tablety
(Atorvastatinum calcicum trihydricum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} užívat
3. Jak se přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} patří do skupiny léků známých jako statiny, což jsou léky které upravují hladinu lipidů (tuků) v těle.

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se užívá ke snížení hladiny krevních tuků - cholesterolu a triglyceridů v případě, že jiná opatření jako změna dietního režimu, tělesné cvičení, snížení váhy nebyla dostatečně účinná. Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se může užívat také ke snížení rizika onemocnění srdce dokonce i tehdy, máte-li hladiny cholesterolu na normálních hodnotách. Ve standardní nízkocholesterolové dietě by se mělo pokračovat i během léčby.

Cholesterol je látka přirozeně se vyskytující v lidském organismu nezbytná pro jeho normální vývoj. Pokud je ale cholesterolu ve Vaší krvi příliš mnoho, může se ukládat na stěnách krevních cév, které se případně mohou ucpat. To je jedna z nejčastějších příčin onemocnění srdce. Je potvrzeno, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšují riziko onemocnění srdce. Dalšími faktory, které zvyšují riziko onemocnění srdce jsou vysoký krevní tlak, cukrovka, nadměrná tělesná hmotnost, nedostatek pohybu, kouření a dědičný výskyt onemocnění srdce v rodině.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg} UŽÍVAT

Neužívejte přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg}

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo na jakýkoliv podobný léčivý přípravek používaný ke snížení krevních tuků nebo na jakoukoliv složku přípravku – podrobnosti viz bod 5
- jestliže máte nebo jste někdy měl/a onemocnění mající vliv na játra
- jestliže jste měl/a neobjasněné abnormální hodnoty jaterních testů
- jestliže jste žena v produktivním věku a nepoužíváte vhodnou antikoncepci
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství v nejbližší době plánujete, nebo kojíte

- trpíte onemocněním kosterního svalstva zvaného myopatie (opakované nebo neobjasněné bolesti svalů).

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg je zapotřebí

Důvody proč pro Vás přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nemusí být vhodný jsou následující:

- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte sníženou funkci štítné žlázy (hypothyroidismus)
- jestliže máte opakované nebo neobjasněné bolesti svalů, vyskytlo-li se u Vás nebo ve Vaší rodině dědičné svalové onemocnění
- jestliže jste prodělal/a toxické poškození svalů při léčbě hypolipidemiky (např. jinými statiny nebo fibráty)
- jestliže pravidelně konzumujete velké množství alkoholu
- jestliže jste prodělal/a jaterní onemocnění
- jste-li starší než 70 let
- jestliže Vám lékař sdělil, že máte intoleranci na některé cukry, sdělte to lékaři předtím, než začnete přípravek užívat

Jestliže se Vás některý z uvedených důvodů týká, Váš lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby a pravděpodobně i během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}, aby předpověděl možnost rizika nežádoucích účinků spojených se svaly.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

- Přípravky užívané ke snížení imunitních reakcí organismu, např. cyklosporin
- Určitá antibiotika nebo antimykotika např. erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin
- Jiné léčivé přípravky upravující hladinu tuků, např. gemfibrozil, jiné fibráty, deriváty kyseliny nikotinové, colestipol
- Některé blokátory vápníkového kanálu používané při angině pectoris nebo vysokém krevním tlaku, např. nifedipin, přípravky regulující srdeční rytmus, např. digoxin
- Některé benzodiazepiny užívané při úzkostných a podobných stavech, např. nefazodon
- Inhibitory proteáz užívané při léčbě HIV
- Jiné přípravky, o kterých je známo že ovlivňují účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg včetně warfarinu (ke snížení krevní srážlivosti), perorální antikoncepce, fenytoin (lék používaný proti křečím u epilepsie), a antacida (přípravky proti pálení žáhy obsahující hořčík a hliník)

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť mohou na sebe navzájem působit.

Užívání přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Neužívejte víc než jednu nebo dvě skleničky grapefruitové šťávy denně, protože velká množství mohou měnit účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}.

Alkohol

Vyhněte se konzumování příliš velkého množství alkoholu během užívání přípravku. Další podrobnosti viz bod 2 “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg užívat“.

Těhotenství

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} neužívejte, pokud jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Ženy v produktivním věku musí používat vhodné antikoncepční prostředky.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Kojení

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} byste neměla užívat pokud kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek, jestliže přípravek ovlivňuje Vaši schopnost řídit. Neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud je Vaše schopnost používat je ovlivněna tímto přípravkem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg UŽÍVÁ

Obvyklá počáteční dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 10 mg 1x denně. Lékař Vám ji může zvýšit, pokud to uzná za vhodné, tak, abyste užíval/a dostatečné množství. Váš lékař bude upravovat dávku v intervalu 4 týdnů nebo déle. Maximální dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 80 mg 1x denně.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se polykají celé, zapíjejí se vodou a mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez něj. Pokuste se však užívat tabletu každý den ve stejnou dobu.

Vždy užívejte přípravek {(Smyšlený) název} 10 mg přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist/a, že přípravek správně užíváte, ověřte si správný postup užívání léku u svého lékaře nebo lékárníka.

Před zahájením léčby Vám lékař naordinuje nízkocholesterovou dietu, kterou byste měl/a dodržovat také během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg.

Délku trvání léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg stanoví Váš lékař.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg je příliš silný nebo slabý, poradte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil/a více přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg, než jste měl/a

Pokud náhodou užijete nadměrné množství tablet najednou (více než je Vaše obvyklá denní dávka), vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici s pohotovostní službou.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku, vezměte si další dávku v předepsaný čas.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může i přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg vyvolat nežádoucí účinky, i když se nemusí projevit u každého. Pokud u sebe zpozorujete některé jiné nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v tomto textu, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Následující nežádoucí účinky jsou závažné a vyžadují okamžitý zákrok, pokud se u vás objeví.

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu, který může způsobit velké obtíže při dýchání). Tato velmi vzácná reakce, může být pokud se objeví velmi závažná. Pokud k tomu dojde, vyhledejte okamžitě lékaře.
- Občas se u pacientů vyskytne svalová slabost nebo zánět svalů a to se může velmi vzácně rozvinout do vážného potenciálně život ohrožujícího stavu (nazývaného rabdomyolýza). Pokud máte slabost, bolestivost nebo bolest svalů, pokud se ve stejnou dobu necítíte dobře nebo máte vysokou horečku, přestaňte užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} a okamžitě to sdělte Vašemu lékaři.

Velmi vzácné příhody postihují méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená že u 9 999 z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

- Jestliže zaznamenáte problémy s neočekávaným nebo neobvyklým krvácením nebo zvýšenou tvorbou modřin může to být známka jaterních komplikací. Měli byste informovat lékaře co nejdříve.

Další nežádoucí účinky přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

Jako u všech léčivých přípravků může přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} způsobit u některých jednotlivců nežádoucí účinky.

Časté příhody postihují nejméně 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Nevolnost, bolest břicha, zácpa, nadýmání, trávicí obtíže, bolest hlavy, bolest svalů, slabost, průjem, nespavost, závrať, bolest na hrudi, alergické reakce, pocit necitlivosti, bolest kloubů a bolest zad, celková tělesná slabost, periferní otoky, svědění.

Jiné méně časté nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo jiné léčivé přípravky tohoto typu. Ne všechny tyto účinky souvisí nezbytně s užíváním léků, méně časté příhody postihují méně než 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Anorexie (ztráta chuti), pocit necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohou, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče, neočekávané krvácení nebo tvorba modřin, zvonění v uších a/nebo v hlavě, přírůstek hmotnosti, ztráta paměti, vyrážka, pocit nemoci, impotence, ztráta vlasů, pankreatitida (zánět pankreatu vyvolávající bolesti žaludku).

Vzácné příhody postihující méně než 10 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 990 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Snížení citlivosti kůže na lehký dotyk nebo bolest, bolestivost svalů, vyrážka s puchýři, periferní otoky (např. otok kotníku), hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže a bělma očí), rabdomyolýza (závažná bolest a ochablost svalů často spojená s horečkou).

Velmi vzácné příhody postihující méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se nejméně u 9 999 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu který může způsobit velké obtíže při dýchání), Stevens-Johnsonův syndrom (vážný stav se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích), erythema multiforme (vyrážka se zarudnutím). Bylo pozorováno zvýšení a snížení hladiny cukru v krvi (Pokud máte diabetes musíte pokračovat v pečlivém sledování hladin cukru v krvi).

Pokud zaznamenáte nežádoucí účinek, informujte, prosím, svého lékaře. Ten rozhodne, jaké kroky se budou muset podniknout.

Sdělte svému lékaři, jestliže budou některé nežádoucí účinky závažné nebo pokud zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci.

5. JAK PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg obsahuje

Léčivou látkou přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je atorvastatin. Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahují pomocné látky: uhličitán vápenatý, mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, polysorbát 80, hyprolosa, magnesium – stearát.

Potahová vrstva tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahuje: hydroxypropylmethylceluloza, makrogol, oxid titaničitý, mastek, simetikon, stearát emulgátor, kyselina sorbová, kandelilový vosk.

Jak přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg jsou bílé potahované elipsoidního tvaru, na jedné straně je vyraženo „PD 155“, na druhé straně vyraženo „10“.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg se dodává v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet a nemocniční balení obsahující 200 10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

<[doplň se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplň se národní údaje]> [For referral procedures]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Austria	{{(Smyšlený) název}}
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	{{(Smyšlený) název}}
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

<[doplň se národní údaje] >

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg}
potahované tablety
(Atorvastatinum calcicum trihydricum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} užívat
3. Jak se přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} patří do skupiny léků známých jako statiny, což jsou léky které upravují hladinu lipidů (tuků) v těle.

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se užívá ke snížení hladiny krevních tuků - cholesterolu a triglyceridů v případě, že jiná opatření jako změna dietního režimu, tělesné cvičení, snížení váhy nebyla dostatečně účinná. Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se může užívat také ke snížení rizika onemocnění srdce dokonce i tehdy, máte-li hladiny cholesterolu na normálních hodnotách. Ve standardní nízkocholesterolové dietě by se mělo pokračovat i během léčby.

Cholesterol je látka přirozeně se vyskytující v lidském organismu nezbytná pro jeho normální vývoj. Pokud je ale cholesterolu ve Vaší krvi příliš mnoho, může se ukládat na stěnách krevních cév, které se případně mohou ucpat. To je jedna z nejčastějších příčin onemocnění srdce. Je potvrzeno, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšují riziko onemocnění srdce. Dalšími faktory, které zvyšují riziko onemocnění srdce jsou vysoký krevní tlak, cukrovka, nadměrná tělesná hmotnost, nedostatek pohybu, kouření a dědičný výskyt onemocnění srdce v rodině.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg} UŽÍVAT

Neužívejte přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg}

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo na jakýkoliv podobný léčivý přípravek používaný ke snížení krevních tuků nebo na jakoukoliv složku přípravku – podrobnosti viz bod 5
- jestliže máte nebo jste někdy měl/a onemocnění mající vliv na játra
- jestliže jste měl/a neobjasněné abnormální hodnoty jaterních testů
- jestliže jste žena v produktivním věku a nepoužíváte vhodnou antikoncepci
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství v nejbližší době plánujete, nebo kojíte

- trpíte onemocněním kosterního svalstva zvaného myopatie (opakované nebo neobjasněné bolesti svalů).

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg je zapotřebí

Důvody proč pro Vás přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nemusí být vhodný jsou následující:

- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte sníženou funkci štítné žlázy (hypothyroidismus)
- jestliže máte opakované nebo neobjasněné bolesti svalů, vyskytlo-li se u Vás nebo ve Vaší rodině dědičné svalové onemocnění
- jestliže jste prodělal/a toxické poškození svalů při léčbě hypolipidemiky (např. jinými statiny nebo fibráty)
- jestliže pravidelně konzumujete velké množství alkoholu
- jestliže jste prodělal/a jaterní onemocnění
- jste-li starší než 70 let
- jestliže Vám lékař sdělil, že máte intoleranci na některé cukry, sdělte to lékaři předtím, než začnete přípravek užívat

Jestliže se Vás některý z uvedených důvodů týká, Váš lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby a pravděpodobně i během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}, aby předpověděl možnost rizika nežádoucích účinků spojených se svaly.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

- Přípravky užívané ke snížení imunitních reakcí organismu, např. cyklosporin
- Určitá antibiotika nebo antimykotika např. erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin
- Jiné léčivé přípravky upravující hladinu tuků, např. gemfibrozil, jiné fibráty, deriváty kyseliny nikotinové, colestipol
- Některé blokátory vápníkového kanálu používané při angině pectoris nebo vysokém krevním tlaku, např. nifedipin, přípravky regulující srdeční rytmus, např. digoxin
- Některé benzodiazepiny užívané při úzkostných a podobných stavech, např. nefazodon
- Inhibitory proteáz užívané při léčbě HIV
- Jiné přípravky, o kterých je známo že ovlivňují účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg včetně warfarinu (ke snížení krevní srážlivosti), perorální antikoncepce, fenytoin (lék používaný proti křečím u epilepsie), a antacida (přípravky proti pálení žáhy obsahující hořčík a hliník)

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť mohou na sebe navzájem působit.

Užívání přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Neužívejte víc než jednu nebo dvě skleničky grapefruitové šťávy denně, protože velká množství mohou měnit účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}.

Alkohol

Vyhněte se konzumování příliš velkého množství alkoholu během užívání přípravku. Další podrobnosti viz bod 2 “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg užívat“.

Těhotenství

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} neužívejte, pokud jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Ženy v produktivním věku musí používat vhodné antikoncepční prostředky.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Kojení

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} byste neměla užívat pokud kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek, jestliže přípravek ovlivňuje Vaši schopnost řídit. Neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud je Vaše schopnost používat je ovlivněna tímto přípravkem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg UŽÍVÁ

Obvyklá počáteční dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 10 mg 1x denně. Lékař Vám ji může zvýšit, pokud to uzná za vhodné, tak, abyste užíval/a dostatečné množství. Váš lékař bude upravovat dávku v intervalu 4 týdnů nebo déle. Maximální dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 80 mg 1x denně.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se polykají celé, zapíjejí se vodou a mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez něj. Pokuste se však užívat tabletu každý den ve stejnou dobu.

Vždy užívejte přípravek {(Smyšlený) název} 20 mg přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist/a, že přípravek správně užíváte, ověřte si správný postup užívání léku u svého lékaře nebo lékárníka.

Před zahájením léčby Vám lékař naordinuje nízkocholesterovou dietu, kterou byste měl/a dodržovat také během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg.

Délku trvání léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg stanoví Váš lékař.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg je příliš silný nebo slabý, poradte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil/a více přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg, než jste měl/a

Pokud náhodou užijete nadměrné množství tablet najednou (více než je Vaše obvyklá denní dávka), vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici s pohotovostní službou.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku, vezměte si další dávku v předepsaný čas.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může i přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg vyvolat nežádoucí účinky, i když se nemusí projevit u každého. Pokud u sebe zpozorujete některé jiné nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v tomto textu, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Následující nežádoucí účinky jsou závažné a vyžadují okamžitý zákrok, pokud se u vás objeví.

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu, který může způsobit velké obtíže při dýchání). Tato velmi vzácná reakce, může být pokud se objeví velmi závažná. Pokud k tomu dojde, vyhledejte okamžitě lékaře.
- Občas se u pacientů vyskytne svalová slabost nebo zánět svalů a to se může velmi vzácně rozvinout do vážného potenciálně život ohrožujícího stavu (nazývaného rabdomyolýza). Pokud máte slabost, bolestivost nebo bolest svalů, pokud se ve stejnou dobu necítíte dobře nebo máte vysokou horečku, přestaňte užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} a okamžitě to sdělte Vašemu lékaři.

Velmi vzácné příhody postihují méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená že u 9 999 z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

- Jestliže zaznamenáte problémy s neočekávaným nebo neobvyklým krvácením nebo zvýšenou tvorbou modřin může to být známka jaterních komplikací. Měli byste informovat lékaře co nejdříve.

Další nežádoucí účinky přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

Jako u všech léčivých přípravků může přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} způsobit u některých jednotlivců nežádoucí účinky.

Časté příhody postihují nejméně 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Nevolnost, bolest břicha, zácpa, nadýmání, trávicí obtíže, bolest hlavy, bolest svalů, slabost, průjem, nespavost, závrať, bolest na hrudi, alergické reakce, pocit necitlivosti, bolest kloubů a bolest zad, celková tělesná slabost, periferní otoky, svědění.

Jiné méně časté nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo jiné léčivé přípravky tohoto typu. Ne všechny tyto účinky souvisí nezbytně s užíváním léků, méně časté příhody postihují méně než 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Anorexie (ztráta chuti), pocit necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohou, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče, neočekávané krvácení nebo tvorba modřin, zvonění v uších a/nebo v hlavě, přírůstek hmotnosti, ztráta paměti, vyrážka, pocit nemoci, impotence, ztráta vlasů, pankreatitida (zánět pankreatu vyvolávající bolesti žaludku).

Vzácné příhody postihující méně než 10 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 990 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Snížení citlivosti kůže na lehký dotyk nebo bolest, bolestivost svalů, vyrážka s puchýři, periferní otoky (např. otok kotníku), hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže a bělma očí), rabdomyolýza (závažná bolest a ochablost svalů často spojená s horečkou).

Velmi vzácné příhody postihující méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se nejméně u 9 999 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu který může způsobit velké obtíže při dýchání), Stevens-Johnsonův syndrom (vážný stav se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích), erythema multiforme (vyrážka se zarudnutím). Bylo pozorováno zvýšení a snížení hladiny cukru v krvi (Pokud máte diabetes musíte pokračovat v pečlivém sledování hladin cukru v krvi).

Pokud zaznamenáte nežádoucí účinek, informujte, prosím, svého lékaře. Ten rozhodne, jaké kroky se budou muset podniknout.

Sdělte svému lékaři, jestliže budou některé nežádoucí účinky závažné nebo pokud zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci.

5. JAK PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg obsahuje

Léčivou látkou přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je atorvastatin. Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahují pomocné látky: uhličitán vápenatý, mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, polysorbát 80, hypolosa, magnesium – stearát.

Potahová vrstva tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahuje: hydroxypropylmethylceluloza, makrogol, oxid titaničitý, mastek, simetikon, stearát emulgátor, kyselina sorbová, kandelilový vosk.

Jak přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 20 mg jsou bílé potahované elipsoidního tvaru, na jedné straně je vyraženo „PD 156“, na druhé straně vyraženo „20“.

Přípravek {(Smyšlený) název} 20 mg se dodává v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet a nemocniční balení obsahující 200 10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

<[doplní se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> [For referral procedures]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Austria	{{(Smyšlený) název}}
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	{{(Smyšlený) název}}
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

<[doplní se národní údaje] >

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg}
potahované tablety
(Atorvastatinum calcicum trihydricum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} užívat
3. Jak se přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} patří do skupiny léků známých jako statiny, což jsou léky které upravují hladinu lipidů (tuků) v těle.

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se užívá ke snížení hladiny krevních tuků - cholesterolu a triglyceridů v případě, že jiná opatření jako změna dietního režimu, tělesné cvičení, snížení váhy nebyla dostatečně účinná. Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se může užívat také ke snížení rizika onemocnění srdce dokonce i tehdy, máte-li hladiny cholesterolu na normálních hodnotách. Ve standardní nízkocholesterolové dietě by se mělo pokračovat i během léčby.

Cholesterol je látka přirozeně se vyskytující v lidském organismu nezbytná pro jeho normální vývoj. Pokud je ale cholesterolu ve Vaší krvi příliš mnoho, může se ukládat na stěnách krevních cév, které se případně mohou ucpat. To je jedna z nejčastějších příčin onemocnění srdce. Je potvrzeno, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšují riziko onemocnění srdce. Dalšími faktory, které zvyšují riziko onemocnění srdce jsou vysoký krevní tlak, cukrovka, nadměrná tělesná hmotnost, nedostatek pohybu, kouření a dědičný výskyt onemocnění srdce v rodině.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg} UŽÍVAT

Neužívejte přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg}

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo na jakýkoliv podobný léčivý přípravek používaný ke snížení krevních tuků nebo na jakoukoliv složku přípravku – podrobnosti viz bod 5
- jestliže máte nebo jste někdy měl/a onemocnění mající vliv na játra
- jestliže jste měl/a neobjasněné abnormální hodnoty jaterních testů
- jestliže jste žena v produktivním věku a nepoužíváte vhodnou antikoncepci
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství v nejbližší době plánujete, nebo kojíte

- trpíte onemocněním kosterního svalstva zvaného myopatie (opakované nebo neobjasněné bolesti svalů).

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg je zapotřebí

Důvody proč pro Vás přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nemusí být vhodný jsou následující:

- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte sníženou funkci štítné žlázy (hypothyroidismus)
- jestliže máte opakované nebo neobjasněné bolesti svalů, vyskytlo-li se u Vás nebo ve Vaší rodině dědičné svalové onemocnění
- jestliže jste prodělal/a toxické poškození svalů při léčbě hypolipidemiky (např. jinými statiny nebo fibráty)
- jestliže pravidelně konzumujete velké množství alkoholu
- jestliže jste prodělal/a jaterní onemocnění
- jste-li starší než 70 let
- jestliže Vám lékař sdělil, že máte intoleranci na některé cukry, sdělte to lékaři předtím, než začnete přípravek užívat

Jestliže se Vás některý z uvedených důvodů týká, Váš lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby a pravděpodobně i během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}, aby předpověděl možnost rizika nežádoucích účinků spojených se svaly.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

- Přípravky užívané ke snížení imunitních reakcí organismu, např. cyklosporin
- Určitá antibiotika nebo antimykotika např. erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin
- Jiné léčivé přípravky upravující hladinu tuků, např. gemfibrozil, jiné fibráty, deriváty kyseliny nikotinové, colestipol
- Některé blokátory vápníkového kanálu používané při angině pectoris nebo vysokém krevním tlaku, např. nifedipin, přípravky regulující srdeční rytmus, např. digoxin
- Některé benzodiazepiny užívané při úzkostných a podobných stavech, např. nefazodon
- Inhibitory proteáz užívané při léčbě HIV
- Jiné přípravky, o kterých je známo že ovlivňují účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg včetně warfarinu (ke snížení krevní srážlivosti), perorální antikoncepce, fenytoin (lék používaný proti křečím u epilepsie), a antacida (přípravky proti pálení žáhy obsahující hořčík a hliník)

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť mohou na sebe navzájem působit.

Užívání přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Neužívejte víc než jednu nebo dvě skleničky grapefruitové šťávy denně, protože velká množství mohou měnit účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}.

Alkohol

Vyhněte se konzumování příliš velkého množství alkoholu během užívání přípravku. Další podrobnosti viz bod 2 “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg užívat“.

Těhotenství

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} neužívejte, pokud jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Ženy v produktivním věku musí používat vhodné antikoncepční prostředky.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Kojení

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} byste neměla užívat pokud kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek, jestliže přípravek ovlivňuje Vaši schopnost řídit. Neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud je Vaše schopnost používat je ovlivněna tímto přípravkem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg UŽÍVÁ

Obvyklá počáteční dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 10 mg 1x denně. Lékař Vám ji může zvýšit, pokud to uzná za vhodné, tak, abyste užíval/a dostatečné množství. Váš lékař bude upravovat dávku v intervalu 4 týdnů nebo déle. Maximální dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 80 mg 1x denně.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se polykají celé, zapíjejí se vodou a mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez něj. Pokuste se však užívat tabletu každý den ve stejnou dobu.

Vždy užívejte přípravek {(Smyšlený) název} 40 mg přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist/a, že přípravek správně užíváte, ověřte si správný postup užívání léku u svého lékaře nebo lékárníka.

Před zahájením léčby Vám lékař naordinuje nízkocholesterovou dietu, kterou byste měl/a dodržovat také během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg.

Délku trvání léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg stanoví Váš lékař.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg je příliš silný nebo slabý, poradte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil/a více přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg, než jste měl/a

Pokud náhodou užijete nadměrné množství tablet najednou (více než je Vaše obvyklá denní dávka), vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici s pohotovostní službou.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku, vezměte si další dávku v předepsaný čas.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může i přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg vyvolat nežádoucí účinky, i když se nemusí projevit u každého. Pokud u sebe zpozorujete některé jiné nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v tomto textu, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Následující nežádoucí účinky jsou závažné a vyžadují okamžitý zákrok, pokud se u vás objeví.

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu, který může způsobit velké obtíže při dýchání). Tato velmi vzácná reakce, může být pokud se objeví velmi závažná. Pokud k tomu dojde, vyhledejte okamžitě lékaře.
- Občas se u pacientů vyskytne svalová slabost nebo zánět svalů a to se může velmi vzácně rozvinout do vážného potenciálně život ohrožujícího stavu (nazývaného rabdomyolýza). Pokud máte slabost, bolestivost nebo bolest svalů, pokud se ve stejnou dobu necítíte dobře nebo máte vysokou horečku, přestaňte užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} a okamžitě to sdělte Vašemu lékaři.

Velmi vzácné příhody postihují méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená že u 9 999 z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

- Jestliže zaznamenáte problémy s neočekávaným nebo neobvyklým krvácením nebo zvýšenou tvorbou modřin může to být známka jaterních komplikací. Měli byste informovat lékaře co nejdříve.

Další nežádoucí účinky přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

Jako u všech léčivých přípravků může přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} způsobit u některých jednotlivců nežádoucí účinky.

Časté příhody postihují nejméně 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Nevolnost, bolest břicha, zácpa, nadýmání, trávicí obtíže, bolest hlavy, bolest svalů, slabost, průjem, nespavost, závrať, bolest na hrudi, alergické reakce, pocit necitlivosti, bolest kloubů a bolest zad, celková tělesná slabost, periferní otoky, svědění.

Jiné méně časté nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo jiné léčivé přípravky tohoto typu. Ne všechny tyto účinky souvisí nezbytně s užíváním léků, méně časté příhody postihují méně než 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Anorexie (ztráta chuti), pocit necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruku a nohu, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče, neočekávané krvácení nebo tvorba modřin, zvonění v uších a/nebo v hlavě, přírůstek hmotnosti, ztráta paměti, vyrážka, pocit nemoci, impotence, ztráta vlasů, pankreatitida (zánět pankreatu vyvolávající bolesti žaludku).

Vzácné příhody postihující méně než 10 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 990 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Snížení citlivosti kůže na lehký dotyk nebo bolest, bolestivost svalů, vyrážka s puchýři, periferní otoky (např. otok kotníku), hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže a bělma očí), rabdomyolýza (závažná bolest a ochablost svalů často spojená s horečkou).

Velmi vzácné příhody postihující méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se nejméně u 9 999 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu který může způsobit velké obtíže při dýchání), Stevens-Johnsonův syndrom (vážný stav se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích), erythema multiforme (vyrážka se zarudnutím). Bylo pozorováno zvýšení a snížení hladiny cukru v krvi (Pokud máte diabetes musíte pokračovat v pečlivém sledování hladin cukru v krvi).

Pokud zaznamenáte nežádoucí účinek, informujte, prosím, svého lékaře. Ten rozhodne, jaké kroky se budou muset podniknout.

Sdělte svému lékaři, jestliže budou některé nežádoucí účinky závažné nebo pokud zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci.

5. JAK PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg obsahuje

Léčivou látkou přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je atorvastatin. Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 40 mg ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahují pomocné látky: uhličitán vápenatý, mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, polysorbát 80, hyprolosa, magnesium – stearát.

Potahová vrstva tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahuje: hydroxypropylmethylceluloza, makrogol, oxid titaničitý, mastek, simetikon, stearát emulgátor, kyselina sorbová, kandelilový vosk.

Jak přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg jsou bílé potahované elipsoidního tvaru, na jedné straně je vyraženo „PD 157“, na druhé straně vyraženo „40“.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 40 mg se dodává v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet a nemocniční balení obsahující 200 10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

<[doplň se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplň se národní údaje] > *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Austria	{{(Smyšlený) název}}
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	{{(Smyšlený) název}}
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

<[doplň se národní údaje] >

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

{{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg}
potahované tablety
(Atorvastatinum calcicum trihydricum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} užívat
3. Jak se přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} patří do skupiny léků známých jako statiny, což jsou léky které upravují hladinu lipidů (tuků) v těle.

Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se užívá ke snížení hladiny krevních tuků - cholesterolu a triglyceridů v případě, že jiná opatření jako změna dietního režimu, tělesné cvičení, snížení váhy nebyla dostatečně účinná. Přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se může užívat také ke snížení rizika onemocnění srdce dokonce i tehdy, máte-li hladiny cholesterolu na normálních hodnotách. Ve standardní nízkocholesterolové dietě by se mělo pokračovat i během léčby.

Cholesterol je látka přirozeně se vyskytující v lidském organismu nezbytná pro jeho normální vývoj. Pokud je ale cholesterolu ve Vaší krvi příliš mnoho, může se ukládat na stěnách krevních cév, které se případně mohou ucpat. To je jedna z nejčastějších příčin onemocnění srdce. Je potvrzeno, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšují riziko onemocnění srdce. Dalšími faktory, které zvyšují riziko onemocnění srdce jsou vysoký krevní tlak, cukrovka, nadměrná tělesná hmotnost, nedostatek pohybu, kouření a dědičný výskyt onemocnění srdce v rodině.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg} UŽÍVAT

Neužívejte přípravek {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg}

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na {{(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo na jakýkoliv podobný léčivý přípravek používaný ke snížení krevních tuků nebo na jakoukoliv složku přípravku – podrobnosti viz bod 5
- jestliže máte nebo jste někdy měl/a onemocnění mající vliv na játra
- jestliže jste měl/a neobjasněné abnormální hodnoty jaterních testů
- jestliže jste žena v produktivním věku a nepoužíváte vhodnou antikoncepci
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství v nejbližší době plánujete, nebo kojíte

- trpíte onemocněním kosterního svalstva zvaného myopatie (opakované nebo neobjasněné bolesti svalů).

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg je zapotřebí

Důvody proč pro Vás přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nemusí být vhodný jsou následující:

- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte sníženou funkci štítné žlázy (hypothyroidismus)
- jestliže máte opakované nebo neobjasněné bolesti svalů, vyskytlo-li se u Vás nebo ve Vaší rodině dědičné svalové onemocnění
- jestliže jste prodělal/a toxické poškození svalů při léčbě hypolipidemiky (např. jinými statiny nebo fibráty)
- jestliže pravidelně konzumujete velké množství alkoholu
- jestliže jste prodělal/a jaterní onemocnění
- jste-li starší než 70 let
- jestliže Vám lékař sdělil, že máte intoleranci na některé cukry, sdělte to lékaři předtím, než začnete přípravek užívat

Jestliže se Vás některý z uvedených důvodů týká, Váš lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby a pravděpodobně i během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}, aby předpověděl možnost rizika nežádoucích účinků spojených se svaly.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

- Přípravky užívané ke snížení imunitních reakcí organismu, např. cyklosporin
- Určitá antibiotika nebo antimykotika např. erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin
- Jiné léčivé přípravky upravující hladinu tuků, např. gemfibrozil, jiné fibráty, deriváty kyseliny nikotinové, colestipol
- Některé blokátory vápníkového kanálu používané při angině pectoris nebo vysokém krevním tlaku, např. nifedipin, přípravky regulující srdeční rytmus, např. digoxin
- Některé benzodiazepiny užívané při úzkostných a podobných stavech, např. nefazodon
- Inhibitory proteáz užívané při léčbě HIV
- Jiné přípravky, o kterých je známo že ovlivňují účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 10 mg včetně warfarinu (ke snížení krevní srážlivosti), perorální antikoncepce, fenytoin (lék používaný proti křečím u epilepsie), a antacida (přípravky proti pálení žáhy obsahující hořčík a hliník)

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť mohou na sebe navzájem působit.

Užívání přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Neužívejte víc než jednu nebo dvě skleničky grapefruitové šťávy denně, protože velká množství mohou měnit účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}.

Alkohol

Vyhněte se konzumování příliš velkého množství alkoholu během užívání přípravku. Další podrobnosti viz bod 2 “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg užívat“.

Těhotenství

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} neužívejte, pokud jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Ženy v produktivním věku musí používat vhodné antikoncepční prostředky.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Kojení

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} byste neměla užívat pokud kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek, jestliže přípravek ovlivňuje Vaši schopnost řídit. Neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud je Vaše schopnost používat je ovlivněna tímto přípravkem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg UŽÍVÁ

Obvyklá počáteční dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 10 mg 1x denně. Lékař Vám ji může zvýšit, pokud to uzná za vhodné, tak, abyste užíval/a dostatečné množství. Váš lékař bude upravovat dávku v intervalu 4 týdnů nebo déle. Maximální dávka přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je 80 mg 1x denně.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se polykají celé, zapíjejí se vodou a mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne, s jídlem nebo bez něj. Pokuste se však užívat tabletu každý den ve stejnou dobu.

Vždy užívejte přípravek {(Smyšlený) název} 80 mg přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jist/a, že přípravek správně užíváte, ověřte si správný postup užívání léku u svého lékaře nebo lékárníka.

Před zahájením léčby Vám lékař naordinuje nízkocholesterovou dietu, kterou byste měl/a dodržovat také během léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg.

Délku trvání léčby přípravkem {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg stanoví Váš lékař.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg je příliš silný nebo slabý, poradte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil/a více přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg, než jste měl/a

Pokud náhodou užijete nadměrné množství tablet najednou (více než je Vaše obvyklá denní dávka), vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici s pohotovostní službou.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku, vezměte si další dávku v předepsaný čas.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může i přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg vyvolat nežádoucí účinky, i když se nemusí projevit u každého. Pokud u sebe zpozorujete některé jiné nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v tomto textu, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Následující nežádoucí účinky jsou závažné a vyžadují okamžitý zákrok, pokud se u vás objeví.

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu, který může způsobit velké obtíže při dýchání). Tato velmi vzácná reakce, může být pokud se objeví velmi závažná. Pokud k tomu dojde, vyhledejte okamžitě lékaře.
- Občas se u pacientů vyskytne svalová slabost nebo zánět svalů a to se může velmi vzácně rozvinout do vážného potenciálně život ohrožujícího stavu (nazývaného rabdomyolýza). Pokud máte slabost, bolestivost nebo bolest svalů, pokud se ve stejnou dobu necítíte dobře nebo máte vysokou horečku, přestaňte užívat přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} a okamžitě to sdělte Vašemu lékaři.

Velmi vzácné příhody postihují méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená že u 9 999 z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} se výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

- Jestliže zaznamenáte problémy s neočekávaným nebo neobvyklým krvácením nebo zvýšenou tvorbou modřin může to být známka jaterních komplikací. Měli byste informovat lékaře co nejdříve.

Další nežádoucí účinky přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV}:

Jako u všech léčivých přípravků může přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} způsobit u některých jednotlivců nežádoucí účinky.

Časté příhody postihují nejméně 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se až u 9 900 pacientů 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Nevolnost, bolest břicha, zácpa, nadýmání, trávicí obtíže, bolest hlavy, bolest svalů, slabost, průjem, nespavost, závrať, bolest na hrudi, alergické reakce, pocit necitlivosti, bolest kloubů a bolest zad, celková tělesná slabost, periferní otoky, svědění.

Jiné méně časté nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} nebo jiné léčivé přípravky tohoto typu. Ne všechny tyto účinky souvisí nezbytně s užíváním léků, méně časté příhody postihují méně než 100 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 900 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Anorexie (ztráta chuti), pocit necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruku a nohu, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče, neočekávané krvácení nebo tvorba modřin, zvonění v uších a/nebo v hlavě, přírůstek hmotnosti, ztráta paměti, vyrážka, pocit nemoci, impotence, ztráta vlasů, pankreatitida (zánět pankreatu vyvolávající bolesti žaludku).

Vzácné příhody postihující méně než 10 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se u nejméně 9 990 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Snížení citlivosti kůže na lehký dotyk nebo bolest, bolestivost svalů, vyrážka s puchýři, periferní otoky (např. otok kotníku), hepatitida (zánět jater), žloutenka (zežloutnutí kůže a bělma očí), rabdomyolýza (závažná bolest a ochablost svalů často spojená s horečkou).

Velmi vzácné příhody postihující méně než 1 pacienta z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} (to znamená, že se nejméně u 9 999 pacientů z 10 000 pacientů užívajících přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} výskyt těchto nežádoucích účinků neočekává).

Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

- Angioneurotický edém (otok obličeje, jazyka a hrtanu který může způsobit velké obtíže při dýchání), Stevens-Johnsonův syndrom (vážný stav se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích), erythema multiforme (vyrážka se zarudnutím). Bylo pozorováno zvýšení a snížení hladiny cukru v krvi (Pokud máte diabetes musíte pokračovat v pečlivém sledování hladin cukru v krvi).

Pokud zaznamenáte nežádoucí účinek, informujte, prosím, svého lékaře. Ten rozhodne, jaké kroky se budou muset podniknout.

Sdělte svému lékaři, jestliže budou některé nežádoucí účinky závažné nebo pokud zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci.

5. JAK PŘÍPRAVEK {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg obsahuje

Léčivou látkou přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} je atorvastatin. Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum.

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahují pomocné látky: uhličitán vápenatý, mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, polysorbát 80, hypolosa, magnesium – stearát.

Potahová vrstva tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} obsahuje: hydroxypropylmethylceluloza, makrogol, oxid titaničitý, mastek, simetikon, stearát emulgátor, kyselina sorbová.

Jak přípravek {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku {(SMYŠLENÝ) NÁZEV} 80 mg jsou bílé potahované elipsoidního tvaru, na jedné straně je vyraženo „PD 158“, na druhé straně vyraženo „80“.

Přípravek {(Smyšlený) název} 80 mg se dodává v blistrech o obsahu 4, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 potahovaných tablet a nemocniční balení obsahující 200 10 x 20) nebo 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

<[doplní se národní údaje] >

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]> *[For referral procedures]*

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Austria	{{(Smyšlený) název}}
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	{{(Smyšlený) název}}
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

<[doplní se národní údaje] >