

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace je verzí platnou v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise aktualizují příslušné orgány členského státu ve spolupráci s referenčním členským státem údaje o přípravku tak, jak je požadováno. Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace nemusí tudíž nutně představovat aktuální znění.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 20 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (atorvastatinum calcicum trihydricum).
Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (atorvastatinum calcicum trihydricum).
Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 40 mg (atorvastatinum calcicum trihydricum).
Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg (atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocné látky:

[doplní se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety
[doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

{Smyslený název} je indikován jako doplněk k dietě ke snížení zvýšené hladiny celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B a hladiny triacylglycerolů 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 jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná.

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

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před zahájením léčby přípravkem {Smyslený název} má mít pacient naordinován standardní nízkocholesterolový dietní režim, který má dodržovat i po celou dobu léčby přípravkem {Smyslený název}.

Dávka přípravku je zvolena individuálně na základě výchozích hladin LDL-cholesterolu, cíle léčby a reakce pacienta na léčbu.

Obvykle se léčba zahajuje dávkou 10 mg 1x denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka je 80 mg 1x denně.

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 zahajuje přípravkem {Smyslený název} v dávce 10 mg denně. Další úprava dávkování je pak individuální a měla by být prováděna po 4 týdnech až do dávky 40 mg denně. Poté může být buď dávkování zvýšeno až na maximální dávku 80 mg denně nebo se může atorvastatin v dávce 40 mg 1x denně kombinovat se sekvestrantem žlučových kyselin.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

K dispozici jsou pouze omezené údaje (viz bod 5.1).

U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií se atorvastatin podává v dávce 10-80 mg denně (viz bod 5.1). Atorvastatin by se u těchto pacientů měl podávat jako přídavná léčba k další hypolipidemické terapii (jako je např. 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.

Poškození ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Poškození jater

{Smyslený název} je nutné používat s opatrností u pacientů s poškozením jater (viz bod 4.4 a 5.2). {Smyslený název} je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu (viz bod 4.3).

Dávkování u starších pacientů

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

Podávání u dětí

Léčba dětí by měla být řízena pouze specialisty.

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

Způsob podání

{Smyslený název} je určen k perorálnímu podání. Každá denní dávka atorvastatinu se podává celá najednou, užívání není závislé na denní době či příjmu potravy.

4.3 Kontraindikace

{Smyslený název} je kontraindikován u pacientů:

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na játra

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v jejím průběhu. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo symptomy jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení transamináz, musí být sledováni až do doby než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvává zvýšení hodnot transamináz více než trojnásobně nad horní hranici normálu (ULN), doporučuje se dávku {Smyslený název} snížit nebo léčbu ukončit (viz bod 4.8).

Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem {Smyslený název} s opatrností.

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

V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů bez ischemické choroby srdeční (ICHs), kteří nedávno prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) byl vyšší výskyt hemoragické CMP u pacientů zahajujících léčbu atorvastatinem 80 mg ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Zvýšené riziko platí zejména u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP nebo lakunární

infarkt před vstupem do studie. Pro pacienty s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem v anamnéze není poměr riziko-přínos při užívání atorvastatinu 80 mg zcela jasný a před zahájením léčby by mělo být pečlivě zváženo potenciální riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory 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 kreatinfosfokinázy (CK > desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémií a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

Před zahájením léčby

Atorvastatin je nutné předepisovat s opatrností pacientům 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
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2).

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

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

Měření kreatinfosfokinázy

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

Během léčby:

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

Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky

Riziko rabdomyolýzy při užívání statinů je zvýšené při současném podávání určitých léků, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol,

vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a jiných fibrátů, erytromycinu, niacinu a ezetimibu. Je-li to možné, měly by být namísto těchto léků zváženy alternativní (ne-interaktivní) typy léčby.

V případech, kdy je současné podávání těchto léků s atorvastatinem nezbytné, měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/přínos souběžné léčby. Pokud pacienti užívají léky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jsou doporučeny nižší počáteční dávky atorvastatinu. V případě silných inhibitorů CYP3A4 by měla být zvážena nižší zahajovací dávka atorvastatinu a je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Současné podávání atorvastatinu a kyseliny fusidové se nedoporučuje, proto je během léčby kyselinou fusidovou vhodné zvážit dočasné přerušování léčby atorvastatinem (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

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

{Smyslený název} obsahuje laktosu. Přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy-galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek současně užívaných léků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem transportních proteinů, např. transportních polypeptidů organických aniontů OATP1B1. Současná léčba inhibitory cytochromu CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů, může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být zvýšené i při souběžném podání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mohou potencovat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib (viz bod 4.4)

Inhibitory CYP3A4

Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz Tabulka 1 a podrobnější údaje níže). Souběžnému podání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atd.) je třeba se vyvarovat. V případech kdy souběžnému podání není možné zabránit, je nutné užít nižší zahajovací a maximální dávky atorvastatinu a je doporučeno pečlivě sledovat pacienta (viz Tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz Tabulka 1). Při užití erytromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Interakční studie hodnotící účinek amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známé svojí inhibiční aktivitou CYP3A4 a souběžné podání s atorvastatinem může mít za následek zvýšenou expozici atorvastatinu. Proto je při souběžném podání se středně silnými inhibitory CYP3A4 vhodné podávat nižší maximální dávku atorvastatinu a je doporučeno vhodné klinické sledování pacienta. Po zahájení léčby nebo úpravě dávky inhibitoru je doporučeno vhodné klinické sledování.

Induktory CYP3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se doporučuje při souběžném podávání atorvastatinu s rifampinem podání obou léčivých přípravků současně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné souběžnému podání zabránit, je nutné pacienta sledovat kvůli účinnosti léčby.

Inhibitory transportních proteinů

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Účinek inhibice transportních proteinů na koncentraci atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování kvůli účinnosti léčby (viz Tabulka 1).

Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s účinky na svaly, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání fibrátů s atorvastatinem. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, je nutné podávat nejnižší terapeuticky účinnou dávku atorvastatinu a náležitě sledovat pacienta (viz bod 4.4).

Ezetimib

Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání ezetimibu s atorvastatinem. Doporučuje se náležité klinické sledování pacienta.

Kolestipol

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena při současném užívání {Smyslený název} a kolestipolu (asi o 25%). Hypolipidemický účinek byl vyšší při souběžném podání {Smyslený název} a kolestipolu než při podání každého přípravku samostatně.

Kyselina fusidová

Neproběhly žádné studie interakcí mezi atorvastatinem a kyselinou fusidovou. Podobně jako u jiných statinů byly v poregistračním sledování hlášeny po souběžném užití atorvastatinu a kyseliny fusidové účinky na svaly, včetně rabdomyolýzy. Mechanismus této interakce není znám. Pacienty je nutné pečlivě sledovat a případně dočasně vysadit léčbu atorvastatinem.

Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léky

Digoxin

Při současném opakovaném užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu. Je nutné náležitě sledovat pacienty léčené digoxinem.

Perorální kontraceptiva

Současné užívání {Smyslený název} a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu.

Warfarin

V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem, vedlo současné užívání atorvastatinu v dávce 80 mg denně a wafarinu během prvních 4 dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času (o 1,7 sekundy), což se normalizuje v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože bylo hlášeno pouze několik případů klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutné u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia zjistit protrombinový čas před zahájením léčby atorvastatinem a poté opět na začátku léčby k potvrzení, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po potvrzení stabilního protrombinového času je vhodné protrombinový čas sledovat v obvyklých intervalech doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Při změně dávky nebo vysazení atorvastatinu se celý postup opakuje. Léčba atorvastatinem nebyla spojena s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů neužívajících antikoagulancia.

Tabulka 1: Účinek souběžné podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžné podávané léčivé přípravky a dávkování	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Změna v AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Tipranavir 500 mg 2x denně/ Ritonavir 200 mg 2x denně, 8 dnů (14. – 21.den)	40 mg 1.den, 10 mg 20.den	↑ 9,4x	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno klinické sledování pacientů.
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	↑ 8,7x	
Lopinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	20 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 5,9x	
Klaritromycin 500 mg 2x denně, 9 dnů	80 mg 1x denně po dobu 8 dnů	↑ 4,4x	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nejnižší zahajovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Sachinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir (300 mg 2x denně od 5. - 7. dne, zvýšení na 400 mg 2x denně 8. den), 5. - 18.den, 30 min po podání atorvastatinu	40 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 3,9x	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nejnižší zahajovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 40 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Darunavir 300 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 9 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 3,3x	
Itrakonazol 200 mg 1x denně, 4 dny	40 mg jednorázová dávka	↑ 3.3x	
Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 2.5x	
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	↑ 2.3x	
Nelfinavir 1250 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	↑ 1,7x [^]	Žádné zvláštní doporučení.
Grepfruitová šťáva, 240 ml 1x denně*	40 mg, jednorázová dávka	↑ 37%	Příjem velkého množství grepfruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka	↑ 51%	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Erytromycin 500 mg 4x denně, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka	↑ 33% [^]	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka	↑ 18%	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4x denně, 2 týdny	10 mg 1x denně po dobu 4 týdnů	↓ méně než 1% [^]	Žádné zvláštní doporučení.

Antacida obsahující hořčík a hydroxidy hliníku, 30 ml 4x denně, 2 týdny	10 mg 1x denně po dobu 4 týdnů	↓ 35%^	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1x denně, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	↓ 41%	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampin 600 mg 1x denně, 7 dnů (souběžné podání)	40 mg jednorázová dávka	↑ 30%	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání atorvastatinu s rifampinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampin 600 mg 1x denně, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg jednorázová dávka	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2x denně, 7 dnů	40mg jednorázová dávka	↑ 35%	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1x denně, 7 dnů	40mg jednorázová dávka	↑ 3%	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.

& Uvedeno jako x-násobek změny reprezentující jednoduchý poměr mezi souběžným podáním a atorvastatinem samotným (t.j., 1-x = žádná změna). Údaje uvedené jako % změna reprezentují relativní % rozdíl k atorvastatinu samotnému (t.j., 0% = žádná změna).

Viz body 4.4 a 4.5 pro klinickou významnost.

* Obsahuje 1 nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240 ml grepfruitové šťávy měl rovněž za následek snížení AUC o 20,4% u aktivního orthohydroxy metabolitu. Velká množství grepfruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) mohou zvýšit AUC atorvastatinu 2,5x a AUC aktivních metabolitů.

^ Celková aktivita ekvivalentní atorvastatinu

Nárůst je označen “↑”, pokles “↓”

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkování	Souběžně podávané léčivé přípravky		
	Léčivý přípravek/Dávka (mg)	Změna v AUC&	Klinické doporučení
80 mg 1x denně po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1x denně, 20 dnů	↑ 15%	Pacienti užívající digoxin musí být klinicky sledováni.
40 mg 1x denně po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1x denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1x denně po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg jednorázová dávka	↑ 3%	Žádné zvláštní doporučení.

& Údaje uvedené v % reprezentují relativní % rozdíl k atorvastatinu samotnému (t.j., 0% = žádná změna)

* Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nezjistitelný účinek na clearance fenazonu.

Nárůst je označen “↑”, pokles “↓”

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku by měly používat během léčby vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

Těhotenství

{Smyslený název} je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Bezpečnost atorvastatinu u těhotných žen nebyla doložena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů by {Smyslený název} neměl být užíván u těhotných, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba {Smyslený název} má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není. (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků, nesmějí ženy užívající {Smyslený název} kojít (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích se zvířaty neměl atorvastatin vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem zahrnující 16066 pacientů léčených v průměru 53 týdnů (8755 {Smyslený název} vs. 7311 placebo), ukončilo léčbu atorvastatinem kvůli nežádoucím účinkům 5,2% pacientů ve srovnání se 4% užívajících placebo.

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

Uvedeny jsou podle odhadované 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 $\leq 1/10000$).

Infekce a infestace:
Časté: nasofaryngitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Časté: alergické reakce

Velmi vzácné: anafylaxie

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyperglykémie

Méně časté: hypoglykémie, nárůst tělesné hmotnosti, anorexie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: noční můry, insomnie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, parestézie, hypestézie, dysgeuzie, amnézie

Vzácné: periferní neuropatie

Poruchy oka

Méně časté: zastřené vidění

Vzácné: poruchy zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Velmi vzácné: ztráta sluchu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: faryngolaryngeální bolest, epistaxe

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem

Méně časté: zvracení, bolest horní i dolní části břicha, říhání, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida

Vzácné: cholestáza

Velmi vzácné: jaterní selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: kopřivka, kožní vyrážka, pruritus, alopecie

Vzácné: angioneurotický edém, bulózní exantémy včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest svalů a kloubů, svalové křeče, otok kloubů

Méně časté: bolest krku, svalová únava

Vzácné: myopatie, myositida, rabdomyolýza, tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: malátnost, asténie, bolest na hrudi, periferní otok, únava, horečka

Vyšetření

Časté: abnormální jaterní funkční testy, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi

Méně časté: přítomnost bílých krvinek v moči

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy byl u pacientů léčených přípravkem {Smyslený 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 {Smyslený 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 {Smyslený název} u 2,5% pacientů, což bylo obdobné jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálních hodnot, se vyskytly u 0,4% pacientů léčených přípravkem {Smyslený název} (viz bod 4.4).

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

- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

4.9 Předávkování

Zvláštní léčba při předávkování přípravkem {Smyslený název} neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpurnou 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: Hypolipidemika, inhibitory HMG-CoA reductázy, ATC kód: 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 triacylglyceroly a cholesterol zabudovány do lipoproteinů o velmi nízké hustotě (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 následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím urychluje absorpci 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 triacylglycerolů (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-inzulín dependentním diabetes mellitus.

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické 8-týdenní otevřené studii s dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž 89 trpělo homozygotní familiární hypercholesterolemií. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL-cholesterolu přibližně 20%. Atorvastatin byl podáván v dávce až 80 mg/den.

Ateroskleróza

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

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

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

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Účinek intenzivního snižování lipidů na hlavní kardiovaskulární cílové parametry nebyl v této studii sledován. Proto není klinický význam těchto výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod znám.

Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 pacientů (atorvastatin 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 parametru účinnosti (definovaného jako 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, dvojitě zaslepené, 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 snížení rizika atorvastatinem bylo 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 střední doby sledování 3,3 roku.
ICSH = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

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

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

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně (n=1428) nebo placebem (n=1410), medián doby sledování byl 3,9 let.

Absolutní a relativní snížení rizika atorvastatinem bylo následující:

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

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

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

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

Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60% pacientů byli muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Průměrný LDL-C byl 1,9 mmol/l (73 mg/dl) během léčby atorvastatinem a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin v dávce 80 mg snižoval riziko primárního cílového parametru fatální nebo nefatální CMP o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ nebo 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1% (216/2365) u atorvastatinu vs. 8,9% (211/2366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0,02$) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) ve srovnání s placebem.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) je dosaženo po 1-2 hodinách. Absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Po perorálním podání, mají tablety atorvastatinu 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.

Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty jsou tyto produkty dále metabolizovány 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. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20-30 hod. vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Děti: farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

Pohlaví: koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20% vyšší C_{\max} a o 10% nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a 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).

Polymorfismus SLO1B1: jaterní vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu zapojuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLO1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojen s 2,4x vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u

subjektů bez této genotypové varianty (c.521TT). U těchto pacientů je rovněž možné geneticky zhoršené jaterní vychytávání atorvastatinu. Možné důsledky na účinek nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Atorvastatin nevykazoval ani mutagenní ani klastogenní potenciál ve čtyřech testech in vitro a v jednom testu in vivo. Atorvastatin nebyl u potkanů karcinogenní, ale vysoké dávky podávané myším (6-11x vyšší AUC než AUC₍₀₋₂₄₎ dosažená u člověka při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

Z experimentálních studií se zvířaty vyplývá, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivnit vývoj embrya a plodu. U potkanů, králíků a psů neměl atorvastatin účinek na fertilitu a nebyl teratogenní, ale u dávek toxických pro matku byla u potkanů a králíků pozorovaná toxicita pro plod. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a poporodní přežívání bylo při expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu sníženo. U potkanů byl prokázán přechod placentou. U potkanů byly plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

{doplní se na národní úrovni}

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

{doplní se na národní úrovni}

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

{doplní se na národní úrovni}

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{doplní se na národní úrovni}

10. DATUM REVIZE TEXTU

{doplní se na národní úrovni}

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA ŠTÍTEK NA NEMOCNIČNÍM BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 20 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

atorvastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[doplní se národní údaje]

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.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[doplní se národní údaje]

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[doplní se národní údaje]

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**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 20 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

atorvastatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název}

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

{U blistrů se 7 tabletami – zkratky dnů v týdnu mohou být vytištěny na fólii pro každou tabletu, tj. PO, ÚT, ST, ČT, PÁ, SO, NE}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 20 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

atorvastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg atorvastatinu (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[doplní se národní údaje]

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.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[doplní se národní údaje]

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[doplní se národní údaje]

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**

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 20 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 40 mg potahované tablety
LIPITOR a související názvy (viz Příloha I) 80 mg potahované tablety

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

atorvastatinum

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 {Smyslený název} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {Smyslený název} užívat
3. Jak se přípravek {Smyslený název} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {Smyslený název} uchovávat
6. Další informace

1. CO JE {Smyslený název} A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

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

{Smyslený název} se užívá ke snížení hladiny krevních tuků - cholesterolu a triglyceridů v případě, že jiná opatření jako změna dietního režimu a způsobu života (tělesné cvičení, snížení tělesné hmotnosti) nebyla dostatečně účinná. {Smyslený 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.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE {Smyslený název} UŽÍVAT

Neužívejte přípravek {Smyslený název}

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na přípravek {Smyslený název} nebo na jakýkoliv podobný léčivý přípravek používaný ke snížení krevních tuků nebo na jakoukoliv složku tohoto přípravku – podrobnosti viz Kapitola 6
- 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 reprodukčním věku a nepoužíváte vhodnou antikoncepci
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství v nejbližší době plánujete,
- jestliže kojíte.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku {Smyslený název} je zapotřebí

Důvody, proč pro Vás přípravek {Smyslený název} nemusí být vhodný, jsou následující:

- jestliže jste prodělal/a cévní mozkovou příhodu s krvácením do mozku, jako důsledek prodělané cévní mozkové příhody máte v mozku malé váčky s tekutinou
- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte sníženou funkci štítné žlázy (hypothyroidismus)
- jestliže máte opakované nebo neobjasněné bolesti svalů, nebo vyskytlo-li se u Vás nebo ve Vaší rodině dědičné svalové onemocnění
- jestliže jste prodělal/a toxické poškození svalů při užívání léků snižujících hladinu tuků v krvi (např. jinými statiny nebo fibráty)
- jestliže pravidelně konzumujete velké množství alkoholu
- jestliže jste prodělal/a jaterní onemocnění
- jste-li starší 70 let.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete užívat {Smyslený název}, jestliže:

- máte těžké respirační (dechové) selhávání

Jestliže se Vás některý z uvedených důvodů týká, lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby a pravděpodobně i během léčby přípravkem {Smyslený název}, aby předpověděl možnost rizika nežádoucích účinků na svaly. Je známo, že riziko nežádoucích účinků na svaly např. rabdomyolýza, se zvyšuje, pokud jsou některé léky užívány ve stejnou dobu (viz bod 2 „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek {Smyslený název} nebo může být jejich účinek {Smyslený název} ovlivněn. Tento typ vzájemného ovlivňování může způsobit, že jeden nebo oba léky se stanou méně účinnými. Navíc to může zvýšit riziko nebo závažnost nežádoucích účinků, včetně závažného zhoršení svalové kondice známé jako rabdomyolýza popsaná v Kapitole 4:

- Přípravky užívané ke snížení imunitních reakcí organismu, např. cyklosporin
- Určitá antibiotika nebo antimykotika např. erytromycin, klaritromycin, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol, posakonazol, rifampicin, kyselina fusidová
- Jiné léčivé přípravky upravující hladinu tuků, např. gemfibrozil, jiné fibráty, kolestipol
- Některé blokátory vápníkového kanálu používané při angině pectoris nebo vysokém krevním tlaku, např. amlodipin, diltiazem; přípravky regulující srdeční rytmus, např. digoxin, verapamil, amiodaron
- Léky užívané při léčbě HIV, např. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, apod.
- Jiné přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují účinek přípravku {Smyslený název} zahrnující ezetimib (snižující cholesterol), warfarin (snižující krevní srážlivost), perorální antikoncepce, stiripentol (používaný proti křečím u epilepsie), cimetidin (proti pálení žáhy a peptickým vředům), fenazon (proti bolesti) a antacida (užívané při potížích se zažíváním obsahující hořčík a hliník)
- Přípravky k dostání bez lékařského předpisu: třezalka tečkovaná

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 {Smyslený název} s jídlem a pitím

Viz Kapitola 3 Jak se přípravek {Smyslený název} užívá. Prosím, vezměte v úvahu následující:

Grapefruitová šťáva

Neužívejte víc než jednu nebo dvě malé skleničky grapefruitové šťávy denně, protože velká množství mohou měnit účinek přípravku {Smyslený název}.

Alkohol

Vyhnete se konzumování příliš velkého množství alkoholu během užívání přípravku. Další podrobnosti viz Kapitola 2 “Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek {Smyslený název} užívat“.

Těhotenství a kojení

{Smyslený název} neužívejte, pokud jste těhotná, nebo těhotenství plánujete.

{Smyslený název} neužívejte, jste-li v reprodukčním věku a nepoužíváte spolehlivé antikoncepční prostředky.

{Smyslený název} neužívejte, pokud kojíte.

Bezpečnost {Smyslený název} během těhotenství a kojení nebyla zatím prokázána.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek běžně neovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Neřid'te dopravní prostředek, jestliže přípravek ovlivňuje Vaši schopnost řídit. Neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud je Vaše schopnost používat je ovlivněna tímto přípravkem.

Důležité informace o některých složkách přípravku {Smyslený název}

Sdělil-li Vám lékař někdy, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte před užitím tohoto přípravku svého lékaře.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK {Smyslený název} UŽÍVÁ

Před zahájením léčby Vám lékař doporučí nízkocholesterolovou dietu, kterou byste měl/a dodržovat také během léčby přípravkem {Smyslený název}.

Obvyklá počáteční dávka přípravku {Smyslený název} je 10 mg 1x denně. Lékař Vám může dávku podle potřeby zvýšit tak, abyste užíval/a dostatečné množství. Váš lékař bude upravovat dávku v intervalu 4 týdnů nebo delším. Maximální dávka přípravku {Smyslený název} je 80 mg 1x denně.

Tablety přípravku {Smyslený 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 {Smyslený název} 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.

Délku trvání léčby přípravkem {Smyslený název} stanoví Váš lékař.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku {Smyslený název} je příliš silný nebo slabý, poradte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil/a více přípravku {Smyslený název}, 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 {Smyslený název}

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku, vezměte si další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek {Smyslený název}

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

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může i přípravek {Smyslený název} vyvolat nežádoucí účinky, i když se nemusí projevit u každého.

Pokud u sebe zpozorujete kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků přestaňte užívat tablety a obraťte se neprodleně na svého lékaře nebo vyhledejte nejbližší nemocnici s pohotovostní službou.

Vzácné nežádoucí účinky (postihují 1-10 pacientů z 10 000):

- Závažné alergické reakce způsobující otok obličeje, jazyka a krku, který může způsobit velké obtíže při dýchání.
- Závažný stav s olupováním a otokem kůže, se vznikem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a genitáliích), horečka. Kožní vyrážka s růžovočervenými skvrnami zvláště na dlaních nebo ploskách nohou, s možným vznikem puchýřů.
- Slabost, citlivost nebo bolest svalů, a zvláště pokud se zároveň necítíte dobře nebo máte vysokou horečku; toto může být způsobeno neobvyklým rozpadem svalových buněk, což je život ohrožující stav a může vést i k poškození ledvin

Velmi vzácné nežádoucí účinky (postihují méně než 1 pacienta z 10 000):

- jestliže zaznamenáte problémy s neočekávaným nebo neobvyklým krvácením nebo zvýšenou tvorbou modřin, může to být známka jaterních komplikací. Informujte svého lékaře co nejdříve.

Další možné nežádoucí účinky přípravku {Smyslený název}

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 - 10 pacientů ze 100) zahrnují:

- zánět nosních cest, bolest hrdla, krvácení z nosu,
- alergické reakce,
- zvýšení hladiny cukru v krvi (pokud máte cukrovku, pokračujte v pečlivém sledování hladin cukru v krvi), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi,
- bolest hlavy,
- nevolnost, zácpa, plynatost, trávicí obtíže, průjem,
- bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad,
- výsledky jaterních testů signalizující zhoršenou funkci jater.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 - 10 pacientů z 1 000) zahrnují:

- Anorexie (ztráta chuti k jídlu), nárůst tělesné hmotnosti, snížení hladiny cukru v krvi (pokud máte cukrovku, pokračujte v pečlivém sledování hladin cukru v krvi)
- noční můry, nespavost,
- závrať, pocit necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohy, snížená citlivost na bolest nebo dotyk, poruchy chuti, ztráta paměti,
- zastřené vidění,
- zvonění v uších a/nebo v hlavě,
- zvracení, říhání, bolest horní i dolní části břicha, pankreatitida (zánět slinivky vyvolávající bolesti žaludku),
- hepatitida (zánět jater),

- vyrážka a svědění, kopřivka, ztráta vlasů,
- bolest krku, svalová únava,
- únava, pocit nemoci, slabost, bolest na hrudi, otoky zejména kotníku, horečka,
- přítomnost bílých krvinek v moči.

Vzácné nežádoucí účinky (postihují 1 -10 pacientů z 10 000) zahrnují:

- poruchy zraku,
- neočekávané krvácení nebo tvorba modřin,
- cholestáza (zežloutnutí kůže a bělma očí),
- poranění šlach.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (méně než 1 z 10 000 pacientů) zahrnují:

- alergické reakce – příznaky mohou zahrnovat náhlý sípot a bolest nebo sevření na hrudi, otok očních víček, obličeje, rtů, úst, jazyka a hrdla, potíže s dýcháním, kolaps,
- ztráta sluchu,
- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů a žen).

Možné nežádoucí účinky hlášené u stejné skupiny léků - statinů:

- Sexuální potíže
- Deprese
- Dýchací potíže, mezi které patří přetrvávající kašel a/nebo dušnost nebo horečka

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.

5. JAK PŘÍPRAVEK {Smyslený název} UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Přípravek {Smyslený název} nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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 {Smyslený název} obsahuje

- Léčivou látkou je atorvastatin.
- Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).
- Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).
- Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 40 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).
- Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 80 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).
- Pomocnými látkami jsou.....

[doplní se národní údaje]

Jak přípravek {Smyslený název} vypadá a co obsahuje toto balení
[doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

Rakousko, Bulharsko, ČR, Estonsko, Německo, Maďarsko, Itálie, Lotyšsko, Litva, Polsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko	Sortis
Belgie, Kypr, Finsko, Řecko, Irsko, Lucembursko, Malta, Nizozemí, Norsko, Švédsko, Velká Británie	Lipitor
Dánsko, Řecko, Island, Portugalsko, Španělsko	Zarator
Finsko	Orbeos
Francie	Tahor
Německo	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Řecko	Edovin
Maďarsko	Obradon
Itálie	Torvast, Totalip, Xarator
Portugalsko	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Španělsko	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

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

[doplní se národní údaje]