

### **III. melléklet**

#### ***Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató***

Megjegyzés: A bizottsági határozat időpontjában ez az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató érvényes változata.

A bizottsági határozatot követően a tagállami illetékes hatóságok a referencia tagállammal együttműködve szükség szerint aktualizálják a termékinformációt. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem feltétlenül az aktuális szöveget tartalmazza.

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg filmtabletta

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 20 mg filmtabletta

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg filmtabletta

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 80 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

20 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

80 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok:

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

[A tagállam tölti ki]

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Hypercholesterinaemia

A {FANTÁZIA NÉV} a diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére javallt primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) vagy kombinált (kevert) hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson-féle felosztás szerinti IIa és IIb típusnak) szenvedő betegeknél, ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt.

A {FANTÁZIA NÉV} továbbá familiáris hypercholesterinaema homozigóta formájában szenvedő betegeknél az összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésére javallt egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában.

#### Cardiovascularis megbetegedés megelőzése

Cardiovascularis események megelőzése azoknál a betegeknél, akiknél az első cardiovascularis esemény bekövetkezését magas kockázatúnak becsülték (lásd 5.1 pont), az egyéb kockázati tényezők korrekciója mellett.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

A {FANTÁZIA NÉV} alkalmazása előtt a betegnek standard koleszterinszint-csökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA NÉV} kezelés ideje alatt is folytatnia kell.

Az adagolást egyéenként, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a beteg kezelésre adott válasza alapján kell meghatározni.

A szokásos kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagolást 4 hetes vagy hosszabb időközönként kell módosítani. A maximális napi adag egyszer 80 mg.

### Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA NÉV}-al eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás válasz általában 4 hét alatt érhető el. A válasz tartós kezelés alatt is megtartott.

### Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

A kezelést naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA NÉV}-al kell kezdeni. Az adagot egyéenként kell megállapítani és 4 hetes időközönként kell módosítani, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően az adag legfeljebb napi egyszer 80 mg-ig növelhető vagy a napi egyszer 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható.

### Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

A rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeknél az atorvasztatin adagja naponta 10-80 mg (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél az atorvasztatint egyéb lipidcsökkentő-kezelések (pl. LDL-apheresis) kiegészítéséként, vagy ilyen kezelések hiányában kell alkalmazni.

### Cardiovascularis megbetegedés megelőzése

A primer preventív vizsgálatokban az adag napi 10 mg volt. A jelenlegi ajánlásoknak megfelelő (LDL-) koleszterinszint eléréséhez magasabb adagokra lehet szükség.

### Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

### Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a {FANTÁZIA NÉV}-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). A {FANTÁZIA NÉV} kontraindikált aktív májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

### Alkalmazása időseknél

Az ajánlott adagokat alkalmazó 70 évnél idősebb betegeknél a gyógyszer hatékonysága és biztonságossága hasonló az átlagpopulációban megfigyelthez.

### Gyermekgyógyászati alkalmazás

Gyermekgyógyászati alkalmazása csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges. Erre vonatkozó tapasztalat csak súlyos dyslipidaemiában, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagból állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ebben a betegpopulációban naponta egyszer 10 mg atorvasztatin. A beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően az adag napi 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

#### Alkalmazás

A {FANTÁZIA NÉV} per os alkalmazandó. Az atorvasztatin napi adagja egyszerre, bármely napszakban étkezéskor vagy attól függetlenül adható.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A {FANTÁZIA NÉV} kontraindikált azoknál a betegeknél:

- akiknél a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység áll fenn
- akiknél aktív májbetegség áll fenn vagy a transzaminázok szérumkoncentrációja tisztázatlan okból tartósan meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát
- terhesség alatt, szoptatás során és azoknál a fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszereket (lásd 4.6 pont)

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Májra gyakorolt hatások

A kezelés megkezdése előtt és ezután szabályos időközönként májfunkciós teszteket kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodásra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, májfunkciós teszteket kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél emelkedett transzaminázszintek alakulnak ki, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzamináz értékek tartósan meghaladják a normálérték felső határának 3-szorosát, adagcsökkentés vagy a {FANTÁZIA NÉV}-kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.8 pont).

A {FANTÁZIA NÉV} alkalmazása óvatosságot igényel azoknál a betegeknél, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek a kórtörténetében májbetegség szerepel.

#### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), azaz a „A stroke prevenciója agresszív koleszterin-szint csökkentéssel” elnevezésű vizsgálat

A stroke altípusainak post-hoc analízise szerint szívkoszorúér-betegségben nem szenvedő betegeknél, akik a közelmúltban stroke-on vagy TIA-n (transient ischemic attack) estek át, a haemorrhagiás stroke előfordulása nagyobb volt a 80 mg atorvasztatint szedő betegeknél a placebót kapókkal összehasonlítva. Megnövekedett kockázatnak különösen azok a betegek voltak kitéve, akiknél haemorrhagiás stroke vagy lacunaris infarktus fordult elő a vizsgálatba való belépést megelőzően. A 80 mg atorvasztatin adásának kockázat és haszon aránya bizonytalan az előzőleg haemorrhagiás stroke-on átesett betegeknél, és a haemorrhagiás stroke potenciális kockázatát figyelembe kell venni a kezelés megkezdése előtt (lásd 5.1 pont).

#### Vázizomzatra gyakorolt hatások

Az atorvasztatin, mint egyéb HMG-CoA-reduktáz gátlók, ritkán hatással lehet a vázizomrendszerre, myalgia, myositist és myopathiát okozva, melyek akár rhabdomyolysissé fokozódhatnak. A rhabdomyolysis potenciálisan életet fenyegető állapot, amit jelentős kreatin-kináz (CK) szint-emelkedés (a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó mértékű), myoglobinaemia és myoglobinuria jellemez, ami veseelégtelenséghez vezethet.

### A terápia megkezdése előtt

Az atorvasztatint körültekintéssel kell alkalmazni rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők fennállásakor. Az alábbi esetekben a sztatin-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a CK-szintet:

- vesekárosodás
- hypothyreosis
- öröklődő izombetegségek az egyéni vagy családi kórelőzményben
- sztatin vagy fibrát okozta muscularis toxicitás előfordulása a kórelőzményben
- májbetegség és/vagy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a kórelőzményben
- időseknél (70 éves kor felett) a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők meglétének függvényében megfontolandó a CK-szint ellenőrzésének szükségessége
- olyan állapotok, melyekben emelkedett plazmaszintek jelentkezhetnek, mint interakciók (lásd 4.5 pont) és speciális populációkban, beleértve a genetikai subpopulációkat (lásd 5.2 pont)

Ezekben az esetekben a lehetséges terápiás előny mellett mérlegelni kell a kezelés kockázatát, valamint klinikai monitorozás javasolt.

Ha a CK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben) emelkedett a kezelés kezdetekor, a kezelést nem szabad megkezdni.

### A kreatin-kináz mérése

A kreatin-kináz (CK) mérését nem szabad kimerítő fizikai aktivitás után, vagy bármilyen, CK-növekedést kiváltó tényező fennállásakor végezni, mivel ezek a körülmények megnehezítik az értékek értelmezését. Amennyiben a CK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben) emelkedett az alapvizitkor, az értéket 5-7 nap múlva elvégzett méréssel ellenőrizni kell.

### A kezelés alatt

- Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy azonnal jelentsék, ha izomfájdalmat, görcsöket, vagy gyengeséget észlelnek, különösen, ha azt rosszullet vagy láz kíséri.
- Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek az atorvasztatint-kezelés során, a betegek CK-szintjét ellenőrizni kell. Amennyiben a CK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben) emelkedett, a kezelést abba kell hagyni.
- Amennyiben az izomzattal kapcsolatos tünetek súlyosak és napi panaszokat okoznak, a kezelés megszakítását fontolóra kell venni, még akkor is, ha a CK-szint nem haladja meg a normálérték felső határának 5-szörösét.
- Amennyiben a tünetek megszűnnek, és a CK-szint normalizálódik, az atorvasztatint terápia újraindítása, vagy alternatív sztatin-terápia kezdése megfontolható a legalacsonyabb adag mellett, szoros monitorozással.
- Az atorvasztatint-kezelést meg kell szakítani, ha a CK-aktivitás klinikailag jelentős mértékben (a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó mértékben) emelkedik, vagy ha rhabdomyolysist lehet diagnosztizálni ill. feltételezni.

### Egyidejű kezelés egyéb gyógyszerekkel

A rhabdomyolysis kockázata emelkedett, amikor az atorvasztatint egyéb gyógyszerekkel adják együtt, melyek emelik az atorvasztatint plazmakoncentrációját, mint a CYP3A4 vagy transzport proteinek erős gátlói (pl. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, sztiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, pozakonazol és HIV proteáz gátlók beleértve a ritonavirt, lopinavirt, atazanavirt, indinavirt, darunavirt stb.). A myopathia kialakulásának kockázata megnövekedhet a gemfibrozil és egyéb fibrinsavszármazékok, eritromicin, niacin és ezetimib egyidejű alkalmazásával is. Hacsak lehetséges, akkor alternatív (kölsönhatást nem mutató) terápia alkalmazását kell fontolóra venni ezen gyógyszerek helyett.

Azokban az esetekben, ahol ezeknek, a gyógyszereknek az atorvasztatinnal egyidejű alkalmazása szükséges, gondosan mérlegelni kell az egyidejű kezelés előnyét és kockázatát. Amikor a beteg az atorvasztatin plazmaszintjét növelő gyógyszert kap, az atorvasztatin alacsonyabb maximális dózisének alkalmazása ajánlott. Továbbá erős CYP3A4 gátlók esetében meg kell fontolni az atorvasztatin alacsonyabb kezdő dózisének alkalmazását és a betegek megfelelő klinikai monitorozása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az atorvasztatin és a fuzidinsav egyidejű alkalmazása nem ajánlott, ezért az atorvasztatin átmeneti felfüggesztése megfontolható a fuzidinsav-kezelés során (lásd 4.5 pont).

#### Interstitialis tüdőbetegség

Néhány sztatin alkalmazása során intersticiális tüdőbetegség kivételes eseteit jelentették, különösen hosszútávú terápia esetén (lásd 4.8 pont). A tünetek között dyspnoe, szárazköhögés, és az általános egészségi állapot romlása (nagyfokú fáradtság, súlyvesztés, láz) szerepel. Amennyiben a betegnél feltételezhetően intersticiális tüdőbetegség fejlődött ki, a sztatin-terápiát abba kell hagyni.

#### Segédanyagok

A {FANTÁZIA NÉV} laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Az egyidejűleg adott gyógyszerek atorvasztatinra gyakorolt hatása

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) metabolizálja, és a transzportfehérjék, pl. a hepaticus uptake transzporter OATP1B1 egyik szubsztrátja. A CYP3A4-et vagy a transzportfehérjéket gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez és a myopathia kockázatának növekedéséhez vezethet. Magasabb lehet a kockázat az atorvasztatin egyéb, olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásakor is, amelyek myopathiát előidéző potenciállal rendelkeznek, ilyenek például a fibrátsav-származékok és az ezetimib (lásd 4.4 pont).

#### CYP3A4-inhibitorok

Kimutatták, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok jelentősen emelik az atorvasztatin koncentrációját (lásd 1. táblázat és specifikus információk, alább). Az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, pozakonazol és HIV proteáz-inhibitorok, köztük a ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir stb.) együttes alkalmazását lehetőség szerint kerülni kell. Azokban az esetekben, amikor ezeknek a gyógyszereknek az atorvasztatinnal történő együttes adása elkerülhetetlen, akkor az atorvasztatin alacsonyabb kezdő és maximális adagban történő adását kell mérlegelni, és a betegek megfelelő klinikai monitorozása javasolt (lásd 1. táblázat).

A közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (pl. eritromicin, diltiazem, verapamil és flukonazol) emelhetik az atorvasztatin plazmakoncentrációját (lásd 1. táblázat). Az eritromicin sztatinokkal kombinációban történő alkalmazásakor a myopathia emelkedett kockázatát észlelték. Az amiodaron vagy verapamil atorvasztatinra gyakorolt hatásait értékelő interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mind az amiodaronról, mind a verapamilről ismert, hogy gátolják a CYP3A4 aktivitást, és az atorvasztatinnal történő egyidejű alkalmazásuk az atorvasztatin expozíció növekedését eredményezheti. Ezért közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásakor megfontolandó az atorvasztatin alacsonyabb maximális adagjának alkalmazása és javasolt a beteg megfelelő klinikai monitorozása. Megfelelő klinikai monitorozás javasolt a kezelés kezdetén vagy az inhibitor adagjának módosítását követően

### CYP3A4-induktorok

Atorvasztatin és citokróm P450 3A-induktorok (pl. efavirenz, rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű) egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmakoncentrációjában változó mértékű csökkenéséhez vezethet. A rifampicin kettős interakciós mechanizmusa (citokróm P450 3A indukció és a hepaticus uptake transzporter OATP1B1 gátlása) következtében az atorvasztatin rifampicinnel történő egyidejű alkalmazásakor azok egyszerre történő adása javasolt, mert ha az atorvasztatint a rifampicin után később adják, akkor az atorvasztatin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenésével járt. A rifampicinnak az atorvasztatin hepatocytákban lévő koncentrációjára gyakorolt hatása azonban nem ismert, és ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, akkor a betegeknél a hatékonyságot gondosan monitorozni kell.

### Transzportfehérje-inhibitorok

A transzportfehérjék inhibitorai (pl. a ciklosporin) növelhetik az atorvasztatin szisztémás expozícióját (lásd 1. táblázat). A hepaticus uptake transzporterek gátlásának az atorvasztatin hepatocytákban lévő koncentrációjára gyakorolt hatása nem ismert. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, akkor adagcsökkentés és a hatékonyság klinikai monitorozása javasolt (lásd 1. táblázat).

### Gemfibrozil / fibrátsav-származékok

A fibrátok monoterápiában történő alkalmazása esetenként izomrendszeri eseményekkel, köztük rhabdomyolysissel jár. Ezeknek az eseményeknek a kockázata a fibrátsav-származékok és az atorvasztatin egyidejű alkalmazásakor növekedhet. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, akkor a terápiás cél eléréséhez szükséges legalacsonyabb atorvasztatin dózist kell alkalmazni, és a betegeket megfelelő módon monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

### Ezetimib

Az etetimib monoterápiában történő alkalmazása izomrendszeri eseményekkel, köztük rhabdomyolysissel jár. Ezért ezeknek az eseményeknek a kockázata az etetimib és az atorvasztatin egyidejű alkalmazásával növekedhet. Ezeknek a betegeknél a megfelelő klinikai monitorozása javasolt.

### Kolesztipol

Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja alacsonyabb volt (mintegy 25%-kal), amikor a kolesztipolt a {FANTÁZIA NÉV}-vel adják egyidejűleg. Ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatások a {FANTÁZIA NÉV} és a kolesztipol egyidejű alkalmazásakor nagyobbak voltak, mint amikor bármelyik gyógyszert önmagában adják.

### Fuzidinsav

Atorvasztatinnal és fuzidinsavval nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Más sztatínokhoz hasonlóan a forgalomba hozatalt követően izomrendszeri eseményekről, köztük rhabdomyolysissel is beszámoltak, amikor az atorvasztatint és a fuzidinsavat egyidejűleg alkalmazták. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem ismert. A betegeket gondosan monitorozni kell, és helyes lehet az atorvasztatin-kezelés átmeneti felfüggesztése.

### Az atorvasztatinnak az egyidejűleg adott gyógyszerekre gyakorolt hatása

#### Digoxin

Többszöri digoxin adagok és 10 mg atorvasztatin egyidejű alkalmazásakor a digoxin dinamikus egyensúlyi koncentrációja enyhén megemelkedett. A digoxint szedő betegeket megfelelő módon ellenőrizni kell.



### Orális fogamzásgátlók

A {FANTÁZIA NÉV} és egy orális fogamzásgátló egyidejű alkalmazása a noretindron és az etinil-ösztadiol plazmakoncentrációjának az emelkedését idézte elő.

### Warfarin

Krónikus warfarin terápiában részesülő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, napi 80 mg atorvasztatin warfarinnal történő egyidejű alkalmazása az adagolás első 4 napján a prothrombin-idő kismértékű csökkenését (kb. 1,7 másodperc) okozta, ami 15 napon át tartó atorvasztatin-kezelés alatt normalizálódott. Bár klinikailag szignifikáns antikoaguláns interakció csak nagyon ritka eseteit jelentették, kumarin antikoagulánsokat szedő betegeknél meg kell határozni a protrombin időt az atorvasztatin megkezdése előtt és a korai kezelés alatt elegendő gyakorisággal ahhoz, hogy biztosítsuk, hogy a protrombin időben nem jelentkezik jelentős eltérés. Ha a protrombin idő már nem változik, a protrombin idő meghatározható a kumarin antikoagulánsokat szedő betegeknek általában javasolt intervallumonként. Ugyanígy kell eljárni, az adag módosításakor vagy a kezelés felfüggesztésekor. Az antikoagulánsokat nem szedő betegeknél az atorvasztatin kezelés nem társult vérzéssel vagy eltérésekkel a protrombin időben.

1. táblázat: Az egyidejűleg adott gyógyszereknek az atorvasztatin farmakokinetikájára gyakorolt hatása

Egyidejűleg adott gyógyszer és adagolási rend	Atorvasztatin		
	Adag (mg)	Az AUC változása <sup>&amp;</sup>	Klinikai javaslat <sup>#</sup>
Naponta kétszer 500 mg tipranavir / naponta kétszer 200 mg ritonavir, 8 napig (a 14-21 napokon)	40 mg az 1. napon, 10 mg a 20. napon	↑ 9,4-szeres	Azokban az esetekben, amikor az atorvasztatinnal való együttes alkalmazás szükséges, az atorvasztatin napi adagja ne haladja meg a 10 mg-ot. Ezeknek a betegeknek a klinikai monitorozása javasolt.
Ciklosporin 5,2 mg/ttkg/nap, stabil dózis	Naponta egyszer 10 mg, 28 napig	↑ 8,7-szeres	
Naponta kétszer 400 mg lopinavir / naponta kétszer 100 mg ritonavir, 14 napig	Naponta egyszer 20 mg, 4 napig	↑ 5,9-szeres	Azokban az esetekben, amikor az atorvasztatinnal való együttes alkalmazás szükséges, alacsonyabb atorvasztatin fenntartó dózis javasolt. A 20 mg-ot meghaladó atorvasztatin dózisok esetén ezeknek a betegeknek a klinikai monitorozása javasolt.
Naponta kétszer 500 mg klaritromicin, 9 napig	Naponta egyszer 80 mg, 8 napig	↑ 4,4-szeres	
Szakinavir naponta kétszer 400 mg / ritonavir (naponta kétszer 300 mg az 5-7 naptól, a 8. napon naponta kétszer 400 mg-ra emelve), 5-18 napig, 30 perccel az atorvasztatin adása után	Naponta egyszer 40 mg, 4 napig	↑ 3,9-szeres	
Naponta kétszer 300 mg darunavir / naponta kétszer 100 mg ritonavir, 9 napig	Naponta egyszer 10 mg, 4 napig	↑ 3,3-szeres	Nincs specifikus javaslat.
Naponta egyszer 200 mg itrakonazol, 4 napig	40 mg, egyszeri adag	↑ 3,3-szeres	
Naponta kétszer 700 mg fozamprenavir / naponta kétszer 100 mg ritonavir, 14 napig	Naponta egyszer 10 mg, 4 napig	↑ 2,5-szeres	
Naponta kétszer 1400 mg fozamprenavir, 14 napig	Naponta egyszer 10 mg, 4 napig	↑ 2,3-szeres	
Naponta kétszer 1250 mg nelfinavir, 14 napig	Naponta egyszer 10 mg, 28 napig	↑ 1,7-szeres <sup>^</sup>	
Grépfrútlé, 240 ml, naponta egyszer *	40 mg, egyszeri adag	↑ 37%	Nagy mennyiségű grépfrútlé fogyasztása és atorvasztatin egyidejű bevétele nem javasolt.
Naponta egyszer 240 mg diltiazem, 28 napig	40 mg, egyszeri adag	↑ 51%	Az adagolás elkezdése vagy módosítása után ezeknek a betegeknek a megfelelő klinikai monitorozása javasolt.
Naponta négyszer 500 mg eritromicin, 7 napig	10 mg, egyszeri adag	↑ 33% <sup>^</sup>	Alacsonyabb maximális adag és ezeknek a betegeknek a klinikai

			monitorozása javasolt.
10 mg amlodipin, egyszeri adag	80 mg, egyszeri adag	↑ 18%	Nincs specifikus javaslat.
Naponta négyszer 300 mg cimetidin, 2 hétig	Naponta egyszer 10 mg, 4 hétig	↓ kevesebb mint 1%^	Nincs specifikus javaslat.
Magnézium- és alumínium-hidroxid antacid szuszpenziók, naponta négyszer 30 ml, 2 hétig	Naponta egyszer 10 mg, 4 hétig	↓ 35%^	Nincs specifikus javaslat.
Naponta egyszer 600 mg efavirenz, 14 napig	10 mg, 3 napig	↓ 41%	Nincs specifikus javaslat.
Naponta egyszer 600 mg rifampicin, 7 napig (együtt adva)	40 mg, egyszeri adag	↑ 30%	Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, akkor az atorvasztatin rifampicinnel történő együttes alkalmazása egyszerre, klinikai monitorozás mellett javasolt.
Naponta egyszer 600 mg rifampicin, 5 napig (szétválasztott adagok)	40 mg, egyszeri adag	↓ 80%	
Naponta kétszer 600 mg gemfibrozil, 7 napig	40 mg, egyszeri adag	↑ 35%	Alacsonyabb kezdő adag és ezeknek a betegeknek a klinikai monitorozása javasolt.
Naponta egyszer 160 mg fenofibrát, 7 napig	40 mg, egyszeri adag	↑ 3%	Alacsonyabb kezdő adag és ezeknek a betegeknek a klinikai monitorozása javasolt.

& „x”-szeres változásban megadott értékek az egyidejű alkalmazás és önmagában az atorvasztatin alkalmazása közötti egyszerű arányszám (azaz 1-szeres=nincs változás). A %-os változásként megadott adat az atorvasztatin önmagában való alkalmazásához képest relatív %-os különbséget jelent (azaz 0%=nincs változás).

# A klinikai jelentőségét lásd a 4.4 és 4.5 pontban.

\* Egy vagy több, a CYP3A4-et gátló összetevőt tartalmaz, és növelheti a CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációit. Egy pohárnyi, 240 ml grépfrütlé elfogyasztása az aktív ortohidroxi metabolit AUC-jének a 20,4%-os csökkenését eredményezte még. Nagy mennyiségű grépfrütlé (több mint napi 1,2 l 5 napon keresztül) az atorvasztatin AUC-jét 2,5-szeresére és az aktív (atorvasztatin és metabolitok) AUC-jét emelte.

^ Összes, atorvasztatin-ekvivalens aktivitás

A „↑” növekedést, a „↓” csökkenést jelez.

OD=naponta egyszer; SD=egyszeri adag; BID=naponta kétszer; QID=naponta négyszer

2. táblázat: Az atorvasztatinnak az egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatása

Atorvasztatin és adagolási rend	Egyidejűleg adott gyógyszer		
	Gyógyszer/Adag (mg)	Az AUC változása <sup>&amp;</sup>	Klinikai javaslat
Naponta egyszer 80 mg, 10 napig	Naponta egyszer 0,25 mg digoxin, 20 napig	↑ 15%	A digoxint szedő betegeket megfelelő módon monitorozni kell.
Naponta egyszer 40 mg, 22 napig	Orális fogamzásgátló, naponta egyszer, 2 hónapig - 1 mg noretindron - 35 µg etinil-ösztadiol	↑ 28% ↑ 19%	Nincs specifikus javaslat.
Naponta egyszer 80 mg, 15 napig	*600 mg fenazon, egyszeri adag	↑ 3%	Nincs specifikus javaslat.

<sup>&</sup> A %-ban kifejezett változás az atorvasztatin önmagában történő alkalmazásához képest mért relatív eltérést jelenti.

\* Többszöri atorvasztatin adagok és fenazon egyidejű alkalmazása csekély vagy nem kimutatható hatást gyakorolt a fenazon clearance-ére.

A „↑” növekedést, a „↓” csökkenést jelez.

OD=naponta egyszer; SD=egetzeri adag

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt (lásd 4.3 pont).

##### Terhesség

A {FANTÁZIA NÉV} ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Biztonságossága terhes nőknél nem alátámasztott. Terhes nőknél nem végeztek kontrollált klinikai vizsgálatokat az atorvasztatinnal. HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal történt intrauterin expozíciót követően congenitalis anomáliák ritka eseteit jelentették. Állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Az anya atorvasztatinnal történő kezelése csökkentheti a foetalis mevalonát szintet, ami a koleszterin bioszintézis egyik prekursora. Az atherosclerosis krónikus folyamat, a lipidcsökkentő gyógyszerek terhesség alatti felfüggesztésnek hatása a primer hypercholesterinaemiával összefüggő hosszú távú kockázatra kismértékű.

A fenti okok miatt, a {FANTÁZIA NÉV} nem alkalmazható terhes, terhességet tervező nőknél vagy azoknál, akiknél fennáll a terhesség gyanúja. A {FANTÁZIA NÉV} kezelést fel kell függeszteni a terhesség időtartama alatt vagy annak igazolásáig, hogy a nő nem terhes (lásd 4.3 pont).

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az atorvasztatin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja hasonló a patkányok anyatejében mérthez (lásd 5.3 pont). A potenciálisan súlyos mellékhatások miatt, a {FANTÁZIA NÉV}-t szedő nőknek nem szabad szoptatniuk a csecsemőiket (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin a szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### Termékenység

Állatkísérletekben az atorvasztatin nem volt hatással a férfi vagy női termékenységre (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A {FANTÁZIA NÉV} csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az atorvasztatinnal végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban átlagosan 53 héten át kezelt 16066 beteg (8755 Lipitorral vs. 7311 placebóval kezelt) adatait tartalmazó adatbázis szerint a betegek 5,2%-a mellékhatások megjelenése miatt hagyta abba az atorvasztatinnal való kezelést, míg ez az arány a placebót kapóknál 4,0% volt.

Klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő széleskörű alkalmazásból származó adatok alapján a következő táblázat mutatja a {FANTÁZIA NÉV} mellékhatás-profilját.

A mellékhatások becült gyakoriság szerinti besorolása az alábbiak szerint történt: gyakori ( $\geq 1/100$ , -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ , -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10000$ , -  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\leq 1/10000$ ).

##### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Gyakori: nasopharyngitis.

##### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: thrombocytopenia.

##### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: allergiás reakciók.

Nagyon ritka: anafilaxia.

##### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: hyperglycaemia.

Nem gyakori: hypoglycaemia, testtömeg-növekedés, anorexia.

##### Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: rémálmok, insomnia.

##### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás.

Nem gyakori: szédülés, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, amnézia.

Ritka: perifériás neuropathia.

##### Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: homályos látás.

Ritka: látászavarok.

##### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: tinnitus.

Nagyon ritka: halláscsökkenés.

##### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: pharyngolaryngealis fájdalom, epistaxis.

##### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, émelygés, hasmenés.

Nem gyakori: hányás, felső és alsó abdominalis fájdalom, eructatio, pancreatitis.

### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: hepatitis.

Ritka: cholestasis.

Nagyon ritka: májelégtelenség.

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: urticaria, bőrkiütés, pruritus, alopecia.

Ritka: angioneurotikus oedema, dermatitis bullosa, beleértve erythema multiformét, a Stevens-Johnson-szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysis.

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia, arthralgia, végtagfájdalom, izomspazmus, ízületi duzzanat, hátfájás.

Nem gyakori: nyakfájdalom, izmok fáradékonysága.

Ritka: myopathia, myositis, rhabdomyolysis, néha ínszakadással szövődő tendopathia.

### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nagyon ritka: gynecomastia.

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: rossz közérzet, asthenia, mellkasi fájdalom, perifériás oedema, nagyfokú fáradtság, pyrexia.

### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori: kóros májfunkciós eredmények, emelkedett kreatin-kináz szint a vérben.

Nem gyakori: fehérvérsejtek a vizeletben.

Mint egyéb HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a {FANTÁZIA NÉV}-al kezelt betegek körében is a szérum-transzaminázok emelkedését jelentették. Ezek a változások általában csekély mértékűek, átmenetiek voltak és nem tették szükségessé a terápia megszakítását. A szérum transzamináz szint klinikai jelentőségű emelkedése (több mint a normálérték felső határának 3-szorososa) a {FANTÁZIA NÉV}-al kezelt betegek 0,8%-ában jelentkezett. Ezek az emelkedések minden betegnél dóziszfüggők és reverzibilisek voltak.

A normáltartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó szérum kreatin-kináz (CK) szint-emelkedés a {FANTÁZIA NÉV}-al kezelt betegek 2,5%-ában jelentkezett a klinikai vizsgálatokban, hasonlóan az egyéb HMG-CoA-reduktáz gátlókhoz. A normál tartomány felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a {FANTÁZIA NÉV}-al kezelt betegek 0,4%-ában észlelték (lásd 4.4 pont).

A következő nemkívánatos eseményeket jelentették néhány sztatin alkalmazása során:

- Szexuális diszfunkció.
- Depresszió.
- Intersticiális tüdőbetegség kivételes esetei, különösen hosszútávú terápia esetén (lásd 4.4 pont).

## **4.9 Túlادagolás**

A {FANTÁZIA NÉV} túlادagolásának speciális kezelése nincs. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CK-értékeket. Az atorvasztatin nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a hemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidszintet módosító anyagok, HMG-CoA reduktáz inhibitorok  
ATC kód: C10AA05

Az atorvasztatin a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá (a szterolok, beleértve a koleszterint is, prekursorává) történő átalakulásának sebesség-meghatározó lépését katalizáló enzim, a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív inhibitora. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinbe (VLDL) és a perifériás szövetekhez történő tovább szállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) a VLDL-ből képződik és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén bomlik le.

Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis következményes gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoprotein szérumkoncentrációját és emeli a májban a sejt felszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és lebomlását.

Az atorvasztatin csökkenti az LDL-képződést és az LDL-részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás kifejezett és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL-részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-koleszterinszintet homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegekben. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidsökkentő gyógyszerekre.

Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy az atorvasztatin csökkenti az összkoleszterinszintet (30%-46%), az LDL-koleszterinszintet (41% -61%), az apolipoprotein B-t (34% -50%) és a trigliceridszintet (14% -33%), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterinszintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegekre.

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és apolipoprotein-B- szint csökkenése bizonyítottan csökkenti a cardiovascularis események és a cardiovascularis halálozás kockázatát.

#### Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

Egy multicentrikus, 8-hetes, nyílt, kivételes körülmények által indokolt alkalmazást értékelő („compassionate use”) vizsgálatba, amelynek opcionális, különböző ideig tartó kiterjesztése volt, 335 beteget vontak be, akik közül 89-nél homozigóta familiáris hypercholesterinaemiát állapítottak meg. Ennél a 89 betegnél az LDL-C szint átlagos százalékos csökkenése megközelítőleg 20% volt. Az atorvasztatint legfeljebb napi 80 mg-os dózisban adták.

#### Atherosclerosis

A REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering - Atherosclerosis Folyamatának Visszafordítása Agresszív Lipid Csökkentéssel) vizsgálatban angiográfia során intravascularis ultrahanggal (IVUS) határozták meg 80 mg atorvasztatin intenzív lipid csökkentő és 40 mg pravasztatin standard lipidsökkentő hatását a coronaria atherosclerosisára coronaria-szívbetegségben szenvedő betegeknél. Ebben a randomizált, kettős vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban 502 betegnél végeztek IVUS vizsgálatot a vizsgálat kezdetén és a 18. hónapban. Az atorvasztatin csoportban (n=253) az atherosclerosis nem progresszív.

Az atheroma teljes térfogatában (a vizsgálat elsődleges paraméterében) a kiinduláskor mért értékhez képest százalékban kifejezett medián változás az atorvasztatin csoportban -0,4% (p=0,98), a pravasztatin csoportban (n=249) +2,7% (p=0,001) volt. A pravasztatin és az atorvasztatin hatása között mért különbség

statisztikailag szignifikáns volt ( $p=0,02$ ). Az intenzív lipidcsökkentés cardiovascularis végpontokra (revaszkularizáció szükségessége, nem fatális MI, coronaria halál) kifejtett hatását ebben a tanulmányban nem vizsgálták.

Az atorvasztatin csoportban az LDL-C szint a kiindulási  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ) értékről átlagosan  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$ ) értékre csökkent. A pravasztatin csoportban az LDL-C szint a kiindulási  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) értékről átlagosan  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) értékre csökkent ( $p<0,0001$ ). Az atorvasztatin ugyancsak szignifikánsan, 34,1%-kal csökkentette az átlagos TC szintet (pravasztatin: -18,4%,  $p<0,0001$ ), 20%-kal az átlagos TG szintet (pravasztatin: -6,8%,  $p<0,0009$ ) és 39,1%-kal az átlagos apolipoprotein B szintet (pravasztatin: -22,0%,  $p<0,0001$ ). Az atorvasztatin 2,9%-kal növelte az átlagos HDL-C szintet (pravasztatin: +5,6%,  $p=NS$ ). Az atorvasztatin csoportban a C-reaktív protein (CRP) szint átlagosan 36,4%-kal csökkent, míg a pravasztatin csoportban 5,2%-os csökkenést mértek ( $p<0,0001$ ).

A vizsgálati eredményeket a 80 mg-os hatáserősség alkalmazásával nyerték, ezért az adatok nem extrapolálhatók kisebb hatáserősségekre.

A biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatok a két kezelési csoportban hasonlóak voltak.

Ebben a vizsgálatban nem vizsgálták az intenzív lipidcsökkentés fő cardiovascularis végpontokra kifejtett hatását. Ezért a képalkotó vizsgálatok cardiovascularis események elsődleges és másodlagos prevenciójára vonatkozó eredményeinek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### Akut coronaria szindróma

A MIRACL vizsgálatban 80 mg atorvasztatint értékelték 3086 (atorvasztatin  $n=1538$ ; placebo  $n=1548$ ) akut coronaria szindrómában (non Q-hullám MI és instabil angina) szenvedő betegben. A kezelést az akut fázisban, a kórházba történő felvételt követően indították és 16 héten át tartott. A napi 80 mg atorvasztatin kezelés növelte a kombinált elsődleges végpont jelentkezéséig eltelt időt, mely 16%-os ( $p=0,048$ ) kockázatsökkenést eredményezett. A kombinált elsődleges végpontot a következőképpen határozták meg: bármely okból bekövetkező halál, halált nem okozó myocardialis infarctus, újraélesztett szívmegállás, vagy hospitalizációt igénylő angina pectoris diagnosztizált myocardialis ischaemiával. Ez elsősorban a diagnosztizált myocardialis ischaemiával járó angina pectoris re-hospitalizációjában bekövetkező 26%-os csökkenésből adódott ( $p=0,018$ ). Az egyéb másodlagos végpontok önmagukban nem értek el statisztikai szignifikanciát (általában a placebo: 22,2%, atorvasztatin: 22,4%).

A MIRACL vizsgálatban az atorvasztatin biztonságossági profilja megegyezett a 4.8 fejezetben leírttal.

#### Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

Az atorvasztatin hatását a halálos és nem halálos coronaria szívbetegségekre egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálatban, az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, az Angol-skandináv kardiológiai kimenetel vizsgálat lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) vizsgálták. A 40-79 év közötti betegek magas vérnyomás betegségben szenvedtek, korábban nem volt myocardialis infarctusuk vagy nem kezelték őket anginával, és összkoleszterin (TC) szintjük  $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ) volt. Minden betegnél legalább 3 állt fenn az előre meghatározott cardiovascularis kockázati tényezők közül: férfi nem, életkor  $\geq 55$  év, dohányzás, diabetes, koszorúérbetegség előfordulása első fokú rokonnál,  $TC:HDL > 6$ , perifériás érbetegség, bal kamra hypertrophia, már előfordult cerebrovascularis esemény, bizonyos EKG-eltérések, proteinuria/albuminuria. Nem minden a vizsgálatba bevont betegnél volt magas az első cardiovascularis esemény kialakulásának kockázata.

A betegek vérnyomáscsökkentő kezelést (amlodipin vagy atenolol alapú kezelés) és napi 10 mg atorvasztatint ( $n=5168$ ) vagy placebót ( $n=5137$ ) kaptak.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő:



Esemény	Relatív kockázatsökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs. placebo)	Abszolút kockázatsökkenés <sup>1</sup>	p-érték
Halált okozó CHD és halált nem okozó MI)	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Összes cardiovascularis esemény és revaszkularizáció	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes coronaria-esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> medián 3,3 évig tartó utánkövetési szakaszban előfordult események nyers adatainak aránya alapján CHD=coronaria szívbetegség; MI=myocardialis infarctus

Az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás nem csökkent szignifikánsan (185, ill. 212 esemény, p = 0,17 és 74, ill. 82 esemény, p = 0,51). A nemek szerinti alcsoport-elemzésben (81% férfi, 19% nő) az atorvasztatin kedvező hatását észlelték férfiaknál, de a nők alcsoportjában – talán az események alacsony aránya miatt – ezt nem lehetett igazolni. Az össz- és a cardiovascularis mortalitás számszerűleg magasabb volt a nőbetegeknél (38, ill. 30 és 17, ill. 12), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Jelentős kölcsönhatás volt a beállított vérnyomáscsökkentő kezeléssel. Az atorvasztatin szignifikánsan csökkentette az elsődleges végpontot (végzetes koszorúér-betegség plusz nem végzetes MI) az amlodipinnel kezelt betegeknél (relatív házard: 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), de nem csökkentette az atenolollal kezelt betegeknél (relatív házard: 0,83 [0,59-1,17], p = 0,287).

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban, a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), azaz „Együttműködésen alapuló atorvasztatin diabétesz” vizsgálatban az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis betegségre gyakorolt hatását értékelték, 40-75 év közötti, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek részvételével, akiknél előzőleg nem fordult elő cardiovascularis betegség, valamint LDL-C értékük  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl), TG értékük  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl) volt. Minden betegnél fennállt legalább egy a következő kockázati tényezőkből: hypertonia, aktív dohányzás, retinopathia, microalbuminuria vagy macroalbuminuria.

A betegeket napi 10 mg atorvasztatinnal (n=1428) vagy placebóval (n=1410) kezelték a medián 3,9 évig tartó utánkövetés során.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (Atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés <sup>1</sup> (%)	p-érték
Jelentős cardiovascularis események				
(halálos és nem halálos kimenetelű AMI, néma MI, akut CHD miatti halál, instabil angina, CABG, PTCA, revaszkularizáció, stroke	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (halálos és nem halálos AMI, silent MI	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Stroke (halálos és nem halálos)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> medián 3,9 évig tartó utánkövetési szakaszban előfordult események nyers adatainak aránya alapján

AMI=akut myocardialis infarctus; CABG=coronaria arteria bypass graft; CHD=koszorúér-betegség; MI=myocardialis infarctus; PTCA=percutan transluminalis coronaria angioplastica

Nem mutatkozott különbség a kezelés hatásában a betegek nemét, korát vagy a kiindulási LDL-C szintet figyelembe véve. A mortalitási rátában kedvező irány figyeltek meg (82 haláleset a placebo csoportban vs. 61 haláleset az atorvasztatin csoportban,  $p=0,0592$ ).

### Rekurráló stroke

A Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) azaz a „A stroke prevenciója agresszív koleszterin-szint csökkentéssel” elnevezésű vizsgálatban napi 80 mg atorvasztatin vagy placebo hatását értékelték a stroke előfordulására 4731 beteg részvételével, akiknél a megelőző 6 hónapban stroke vagy átmeneti ischaemiás megbetegedés (transient ischemic attack-TIA) fordult elő, azonban koszorúér-betegség (CHD) nem volt megfigyelhető. A betegek 60%-a férfi volt, életkoruk 21-92 év (az átlag életkor 63 év) volt, és az átlagos kiindulási LDL szint 3,4 mmol/l (133 mg/dl) volt. Az atorvasztatin-kezeléssel elért átlagos LDL-C szint 1,9 mmol/l (73 mg/dl) volt, míg a placebóval 3,3 mmol/l (129 mg/l). Az utánkövetési periódus medián 4,9 év volt.

80 mg atorvasztatin 15%-kal csökkentette az elsődleges végpont, a halálos vagy nem-halálos kimenetelű stroke kockázatát (relatív házárd 0,85; 95%-os CI, 0,72-1,00;  $p=0,05$  illetve 0,84; 95,5%-os CI, 0,71-0,99;  $p=0,03$ ). Az össz-halálozás 9,1% volt (216/2365) az atorvasztatin-csoportban, szemben a placebo-csoportban észlelt 8,9%-kal (211/2366).

Egy post-hoc értékelésben 80 mg atorvasztatin csökkentette az ischaemiás stroke előfordulását (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) és megnövelte a haemorrhagiás stroke előfordulását (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) a placebóval összehasonlítva.

- A haemorrhagiás stroke kockázata megnövekedett azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatot megelőzően haemorrhagiás stroke fordult elő (7/45 atorvasztatin vs 2/48 placebo; relatív házárd 4,06; 95%-os CI, 0,84-19,57) és az ischaemiás stroke kockázata közel azonos volt a két csoportban (3/45 atorvasztatin vs. 2/48 placebo; kockázati arány 1,64; 95%-os CI, 0,27-9,82).
- A haemorrhagiás stroke kockázata emelkedett azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatot megelőzően lacunaris stroke fordult elő (20/708 atorvasztatin vs. 4/701 placebo; relatív házárd 4,99; 95%-os CI, 1,71-14,61), de ugyanakkor az ischaemiás stroke kockázata csökkent ezeknél a betegeknél (79/708 atorvasztatin vs. 102/701 placebo; relatív házárd 0,76; 95%-os CI, 0,57-1,02). Lehetséges, hogy a stroke-kockázat összességében növekedett a napi 80 mg atorvasztatint kapó, előzőleg lacunaris infarctuson átesettek körében.

A korábban haemorrhagiás stroke-on átesett betegeknél az össz-halálozás 15,6% volt (7/45) az atorvasztatin-csoportban, szemben a placebo csoportban észlelt 10,4 %-kal (5/48). Az össz-halálozás 10,9% volt (77/08) az atorvasztatin-csoportban, szemben a placebo csoportban észlelt 9,1%-kal (64/701) a korábban lacunaris infarctuson átesettek körében.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az atorvasztatin per os bevitelét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmakoncentrációt ( $C_{max}$ ) 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke az atorvasztatin mennyiségével arányosan növekszik. Per os adagolást követően az atorvasztatin filmtabletta biohasznosulása 95-99%-os a per os alkalmazott oldathoz képest. Az atorvasztatin abszolút biohasznosulása megközelítően 12% és a szisztémásan hasznosuló, HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30%. Az alacsony szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló preszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.

## Eloszlás

Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. Az atorvasztatin  $\geq 98\%$ -ban kötődik a plazmafehérjéhez.

## Metabolizmus

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 orto- és parahidroxilált származékokká és különböző  $\beta$ -oxidációs termékekké metabolizálja. Egyéb metabolikus utakon kívül ezek a termékek glukuronidáció útján tovább metabolizálódnak. *In vitro* a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátló aktivitás mintegy 70%-a aktív metabolitoknak tulajdonítható.

## Kiválasztás

Az atorvasztatin hepaticus és/vagy extrahepaticus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy az atorvasztatin nem vesz részt jelentős enterohepaticus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.

## Különleges betegcsoportok

Idős kor: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idős egyéneknél, mint fiatal felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatal egyéneknél tapasztaltakkal.

Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre a gyermekgyógyászati populációban.

Nem: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőknél különbözik (nők: általában 20%-kal magasabb a  $C_{max}$ , és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiaknál mértől. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentőségük.

Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.

Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett ( $C_{max}$  kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

SLCO1B1 polimorfizmus: Minden HMG-CoA reduktáz inhibitor, köztük az atorvasztatin, májba történő felvétele az OATP1B1 transzporter segítségével történik. Az SLCO1B1 polimorfizmusban szenvedő betegeknek fennáll a fokozott atorvasztatin expozíció kockázata, amely a rhabdomyolysis fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont). Az OATP1B1-t kódoló gén polimorfizmusa (SLCO1B1 c.521CC) esetén az atorvasztatin expozíció (AUC) 2,4-szer magasabb, mint azoknál az egyéneknél, akiknél nincs jelen ez a genotípus variáns (c.521TT). Ezeknél a betegeknek az atorvasztatin májba történő felvétele genetikailag is csökkent lehet. A hatékonyságra vonatkozó következmények nem ismertek.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az atorvasztatin 4 *in vitro* és 1 *in vivo* vizsgálatból álló vizsgálat sorozatban nem mutatott mutagén és klasztogén potenciált. Az atorvasztatint patkányoknál nem találták karcinogénnek, de egereknél a magas dózisok (amelyek az embereknél a javasolt legmagasabb dózis mellett elért  $AUC_{0-24h}$  6-11-szeresét

eredményezették) a hímeknél hepatocellularis adenomák és nőstényeknél hepatocellularis carcinomák kialakulásához vezettek.

Vannak állatkísérletekből származó bizonyítékok arra, hogy a HMG-CoA-reduktáz inhibitorok befolyásolhatják az embriók és a foetusok fejlődését. Patkányoknál, nyulaknál és kutyaánál az atorvasztatin nem volt hatással a fertilitásra, és nem volt teratogén, ugyanakkor patkányoknál és nyulaknál az anyára toxikus dózisok mellett foetalis toxicitást észleltek. Az anyaállatoknál ért nagy dózisú atorvasztatin-expozíció alatt a patkány utódok fejlődése késett, és a posztnatális túlélés csökkent. Patkányoknál bizonyíték van a placentáris transzferre. Patkányoknál az atorvasztatin plazmakoncentrációja hasonló az anyatejben lévő koncentrációhoz. Nem ismert, hogy az atorvasztatin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

[A tagállam tölti ki]

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

[A tagállam tölti ki]

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

## **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ KÓRHÁZI KISZERELÉS CÍMKÉJE**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 20 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 80 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

atorvasztatin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
20 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
80 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

[A tagállam tölti ki]

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

[A tagállam tölti ki]

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

[A tagállam tölti ki]



**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 20 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 80 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

atorvasztatin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név}

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

{7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás – minden tablettához tartozó fóliára rányomtatható a hét napjainak rövidítése, mint H, K, SZ, CS, P, SZ, V}

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY CÍMKE**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 20 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg filmtabletta  
LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 80 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

atorvasztatin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
20 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.  
80 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

[A tagállam tölti ki]

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

[A tagállam tölti ki]

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

## **BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

**LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 10 mg filmtabletta**  
**LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 20 mg filmtabletta**  
**LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 40 mg filmtabletta**  
**LIPITOR és kapcsolódó nevek (lásd I. Melléklet) 80 mg filmtabletta**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

atorvasztatin

### **Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a {FANTÁZIA NÉV} és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a {FANTÁZIA NÉV} szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a {FANTÁZIA NÉV}-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a {FANTÁZIA NÉV}-t tárolni?
6. További információk

## **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A {FANTÁZIA NÉV} ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A {FANTÁZIA NÉV} a „sztatinok” csoportjába tartozik, amelyek a lipid(vérzsír)szintet szabályozó gyógyszerek.

A {FANTÁZIA NÉV}-t a vérben lévő, koleszterin- és trigliceridként ismert vérsírok (lipidek) csökkentésére alkalmazzák, ha az alacsony zsírtartalmú diéta és az életmódbeli változtatások önmagukban nem hoznak kellő eredményt. Amennyiben Önél emelkedett a szívbetegség kialakulásának kockázata, a {FANTÁZIA NÉV} alkalmazható a kockázat csökkentésére abban az esetben is, ha az Ön koleszterinszintje megfelelő. A kezelés alatt folytassa a standard alacsony koleszterintartalmú étrendet.

## **2. TUDNIVALÓK A {FANTÁZIA NÉV} SZEDÉSE ELŐTT**

### **Ne szedje a {FANTÁZIA NÉV}-t**

- ha túlérzékeny (allergiás) a {FANTÁZIA NÉV}-ra vagy bármely hasonló, a vérzsír-szint csökkentésére alkalmazott gyógyszerre, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére – részletesebben lásd a 6. pontban.
- ha májbetegsége van vagy volt korábban.
- ha Önél vérvizsgálat során a máj működését jellemző, tisztázatlan eredetű, kóros eredményt találtak.
- ha fogamzóképes korú nő és nem használ megbízható fogamzásgátló módszert.
- ha terhes vagy teherbe kíván esni.
- ha szoptat.

### **A {FANTÁZIA NÉV} fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A következőkben felsorolt okok miatt, a {FANTÁZIA NÉV} lehet nem megfelelő az Ön számára:

- ha korábban agyvérzéssel járó szélütése (sztrók) volt vagy az agyában korábbi sztrókból visszamaradó kicsi, folyadékkal telt üregek vannak.
- ha veseproblémái vannak.
- ha Önnél pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis) áll fenn.
- ha ismételt vagy tisztázatlan eredetű izomfájdalma volt, valamint ha Önnél vagy családjában izombetegség fordult elő.
- ha egyéb lipidcsökkentő gyógyszerekkel (pl. „sztatinok” vagy „fibrátok” néven ismert gyógyszerek) történő kezelés során korábban izomproblémái voltak.
- ha rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt iszik.
- ha kórelőzményében májbetegség szerepel.
- ha 70 évnél idősebb.

### **Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi szedni a {FANTÁZIA NÉV}-t**

- ha súlyos légzési elégtelensége van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, kezelőorvosa a {FANTÁZIA NÉV} kezelés megkezdése előtt és a kezelés során vérvizsgálatot rendelhet el az izmokat érintő mellékhatások kockázatának meghatározása céljából. Ismert, hogy bizonyos gyógyszerek egyidejű szedése során a vázizomzattal összefüggő mellékhatások, mint például a vázizomsejtek szétesésének (rabdomiolízis) a kockázata emelkedett (lásd. 2. pont „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek”).

### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a {FANTÁZIA NÉV} hatását, vagy a {FANTÁZIA NÉV} változtathatja meg ezek hatását. Az ilyen típusú kölcsönhatás az egyik vagy mindkét gyógyszer hatásosságát csökkentheti. Ugyanakkor megnövelheti a mellékhatások súlyosságát, köztük a fontos, izomkárosodással járó állapot, a rabdomiolízisként ismert betegségét (leírását lásd a 4. pontban):

- a szervezet immunrendszerének működését befolyásoló gyógyszerek, pl. ciklosporin
- bizonyos antibiotikumok vagy gombafertőzés elleni gyógyszerek, pl. eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol, pozakonazol, rifampicin, fuzidinsav
- a vérsírszintet szabályozó egyéb gyógyszerek, pl. gemfibrozil, egyéb fibrátok, kolesztipol);
- anginára vagy magas vérnyomásra használt kalcium-csatorna blokkolók, pl. amlodipin, diltiazem,; szívrítmusát szabályozó gyógyszerek pl. digoxin, verapamil, amiodaron
- HIV kezelésére használt gyógyszerek pl. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir stb.
- egyéb gyógyszerek, melyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a {FANTÁZIA NÉV}-el: ezetimib (koleszterinszint-csökkentő), warfarin (amely csökkenti a vérrögképződést), szájon át szedendő fogamzásgátlók, sztiripentol (epilepszia kezelésére használt görcsgátló), cimetidin (gyomorégésre és fekélyekre), fenazon (fájdalomcsillapító) és savmegkötők (alumínium vagy magnézium tartalmú emésztési zavar esetén alkalmazott termékek).
- Vény nélkül kapható gyógyszerek: orbáncfű.

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

### **A {FANTÁZIA NÉV} egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal**

A {FANTÁZIA NÉV} alkalmazására vonatkozó utasításokért lásd 3. pont. Kérjük, vegye figyelembe a következőket:

#### *Grépfütlé*

Ne fogyasszon egy vagy két kis pohár grépfütlénél többet naponta, mert a nagy mennyiségű grépfütlé megváltoztathatja a {FANTÁZIA NÉV} hatását.

### *Alkohol*

A gyógyszer szedése során kerülje a nagy mennyiségű alkohol fogyasztását. További információért lásd 2. pont: "A {FANTÁZIA NÉV} fokozott elővigyázatossággal alkalmazható".

### **Terhesség és szoptatás**

Ne szedje a {FANTÁZIA NÉV}-t, ha Ön terhes, vagy ha terherbe kíván esni.

Fogamzóképes korban lévő nők a {FANTÁZIA NÉV}-t csak akkor szedhetik, ha megbízható fogamzásgátló módszereket alkalmaznak.

Ne szedje a {FANTÁZIA NÉV}-t, ha Ön szoptat.

A {FANTÁZIA NÉV} biztonságossága terhesség és szoptatás ideje alatt eddig nem bizonyított.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Általában ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ne vezessen, ha ez a gyógyszer befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeit. Ne használjon eszközöket vagy gépeket, ha ez a gyógyszer befolyásolja az alkalmazáshoz szükséges képességeit.

### **Fontos információk a {FANTÁZIA NÉV} egyes összetevőiről:**

Amennyiben kezelőorvosa már korábban figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. HOGYAN KELL SZEDNI A {FANTÁZIA NÉV}-T?**

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos koleszterinszegény diétát fog előírni, amit a {FANTÁZIA NÉV}-kezelés ideje alatt is be kell tartani.

A {FANTÁZIA NÉV} szokásos kezdő adagja felnőtteknél naponta 1-szer 10 mg. Kezelőorvosa szükség esetén emelheti az adagot az Ön számára szükséges adag eléréséig. Kezelőorvosa az adagot 4 hetes vagy hosszabb időközönként fogja módosítani. A {FANTÁZIA NÉV} legnagyobb napi adagja nem haladhatja meg a 80 mg-ot.

A {FANTÁZIA NÉV} tablettát kevés folyadékkal, egészben nyelje le. A tablettát a nap folyamán bármikor, étkezés közben vagy attól függetlenül beveheti, azonban próbálja meg a tablettát minden nap azonos időben bevenni.

A {FANTÁZIA NÉV}-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

*A {FANTÁZIA NÉV}-kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg.*

Kérdezze meg kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy a {FANTÁZIA NÉV} hatása túl erős vagy túl gyenge.

### **Ha az előírnál több {FANTÁZIA NÉV}-t vett be:**

Ha véletlenül túl sok {FANTÁZIA NÉV} tablettát (többet, mint az Ön szokásos napi adagja), értesítse kezelőorvosát vagy menjen el a legközelebbi kórházba.

### **Ha elfelejtette bevenni a {FANTÁZIA NÉV}-t**

Ha elfelejt bevenni egy adagot, csak a következő adagot vegye be a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a {FANTÁZIA NÉV} szedését**



Ha további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, vagy abba szeretné hagyni a kezelést, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, a {FANTÁZIA NÉV} is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát vagy menjen el a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára.**

- Ritka: 10000-ből 1-10 beteget érint:
- Súlyos allergiás reakció, mely az arc, a nyelv és a torok duzzanatához vezet, amely súlyos légzési nehézséget okozhat.
  - A bőr súlyos hámlásával és duzzanatával, a bőrön, szájban, a szemek és nemi szervek környékén felhólyagosodással és lázzal járó súlyos betegség. Rózsaszín-piros bőrkiütések különösen a tenyereken és talpakon, melyek felhólyagosodhatnak.
  - Az izomgyengeséget, érzékenységet vagy fájdalmat kóros izomlebomlás is okozhatja, különösen, ha egyidejűleg rossz közérzet vagy magas láz jelentkezik, mely életet veszélyeztető lehet, és veseproblémákhoz vezethet.

*Nagyon ritka: 10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint.*

- Ha váratlan vagy szokatlan vérzés vagy véraláfutás jelentkezik Önnél, ez májpanaszokra utalhat. Beszéljen orvosával, amint lehetséges.

#### **A {FANTÁZIA NÉV} egyéb, lehetséges mellékhatásai**

Gyakori mellékhatások (100 -ből 1-10 beteget érint) közé tartozik:

- az orrjáratok gyulladása, torokfájás, orrvérzés
- allergiás reakciók
- a vércukorszint emelkedése (ha Ön cukorbeteg, folytassa vércukorszintjének gondos ellenőrzését), a vér kreatin-kináz-szintjének emelkedése
- fejfájás
- émelygés, székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasmenés
- ízületi fájdalom, izomfájdalom és hátfájás
- kóros májműködésre utaló vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori mellékhatások (1000 -ből 1-10 beteget érint) közé tartozik:

- étvágycsökkenés (anorexia), testtömeg-növekedés, vércukorszint-csökkenés (ha Ön cukorbeteg, folytassa vércukorszintjének gondos ellenőrzését)
- rémálmok, álmatlanság
- szédülés, a kéz, illetve a láb ujjainak zsibbadása vagy érzéketlensége, a fájdalom- és tapintásérzés csökkenése, az ízérzelel megváltozása, emlékezetvesztés
- homályos látás
- zúgás a fülben és/vagy a fejben
- hányás, böfögés, felső és alsó hasi fájdalom, hasnyálmirigygyulladás, mely gyomorfájást okozhat (pankreatitisz)
- májgyulladás (hepatitis)
- kiütés, bőrkiütés, bőrvizketés, csalánkiütés, hajhullás
- nyakfájás, az izmok fáradékonysága
- nagyfokú fáradtság, rossz közérzet, gyengeség, mellkasi fájdalom, duzzanat különösen a bokák

- fehérvérsejtek jelenlétét kimutató vizeletvizsgálat

Ritka mellékhatások (10 000-ből 1-10 beteget érint) közé tartozik:

- látászavarok
- váratlan vérzés vagy véraláfutás
- epepangás (a bőr és a szemfehérje besárgulása)
- inszérülés

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint) közé tartozik:

- allergiás reakció – tünetei lehetnek a hirtelen zihálás és mellkasi fájdalom vagy szorítás, a szemhéj, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési nehézség, ájulás
- halláscsökkenés
- férfiaknál és nőknél az emlő megnagyobbodása (ginekomasztia).

A következő mellékhatásokat jelentették néhány „sztatin” (azonos csoportba sorolható gyógyszer) alkalmazása során:

- szexuális nehézségek
- depresszió
- légzési problémák, mint a tartós köhögés és/vagy légszomj vagy láz

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## 5. HOGYAN KELL A {FANTÁZIA NÉV}-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!  
Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

A buborékcsoomagoláson és a külső csomagoláson feltüntetett lejárati idő {Felh.:} után ne szedje a {FANTÁZIA NÉV}-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a {FANTÁZIA NÉV}

– A hatóanyag atorvasztatin.

10 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

20 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

80 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában) filmtablettánként.

– A {FANTÁZIA NÉV} egyéb összetevői:

[A tagállam tölti ki]

### Milyen a {FANTÁZIA NÉV} külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

**Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:**

Ausztria, Bulgária, Cseh Köztársaság, Észtország, Németország, Magyarország, Olaszország, Lettország, Litvánia, Lengyelország, Románia, Szlovákia, Szlovénia	Sortis
Belgium, Ciprus, Finnország, Görögország, Írország, Luxemburg, Málta, Hollandia, Norvégia, Svédország, Nagy-Britannia	Lipitor
Dánia, Görögország, Ízland, Portugália, Spanyolország	Zarator
Finnország	Orbeos
Franciaország	Tahor
Németország	Atorvastatin Pfizer, Lipimar
Görögország	Edovin
Magyarország	Obradon
Olaszország	Torvast, Totalip, Xarator
Portugália	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spanyolország	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:** {HH/ÉÉÉÉ}

[A tagállam tölti ki]