

### **III priedas**

#### ***Preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis***

Pastaba! Ši preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis yra Komisijos sprendimo paskelbimo metu galiojantis šių informacinių dokumentų variantas.

Komisijai paskelbus sprendimą, valstybių narių kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su referencine valstybe nare, atitinkamai atnaujins preparato informacinius dokumentus. Todėl ši preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis gali ir nesutapti su dabartiniu tekstu.

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 80 mg plėvele dengtos tabletės  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos:

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Hipercholesterolemija

Padidėjusios bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, apolipoproteino B ir trigliceridų koncentracijos mažinimas, vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} papildomai kartu su dieta, pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija, įskaitant šeiminingą (heterozigotinę) hipercholesterolemiją, arba mišria hiperlipidemija (atitinka II a arba II b tipą pagal Fridricksono klasifikaciją) tuo atveju, jeigu gydymas dieta arba kitomis nefarmakologinėmis priemonėmis yra nepakankamai veiksmingas.

Bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracijos kraujyje mažinimas, vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} papildomai kartu su kitais lipidų koncentraciją kraujyje mažinančiais būdais (pvz., MTL afereze), arba tuo atveju, jeigu jie negalimi, pacientams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija.

#### Kardiovaskulinės ligos profilaktika

Papildoma kardiovaskulinių reiškinių profilaktika pacientams, kuriems nustatyta didelė kardiovaskulinių reiškinių atsiradimo pirmą kartą rizika (žr. 5.1 skyrių), kartu koreguojant kitus rizikos veiksnius.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Prieš gydymą {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} pacientui reikia skirti cholesterolio koncentraciją kraujyje mažinančią dietą, kurios jis turi laikytis ir gydymo {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} metu.

Dozė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į MTL cholesterolio koncentraciją kraujyje prieš gydymą, gydymo tikslą ir paciento reakciją į vaistinį preparatą.

Įprasta pradinė dozė, geriama vieną kartą per parą, yra 10 mg. Ją galima didinti kas 4 savaites ar dar rečiau. Didžiausia dozė, geriama vieną kartą per parą, yra 80 mg.

### Pirminė hipercholesterolemija ir mišri hiperlipidemija

Daugumai pacientų pakanka vartoti po 10 mg {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vieną kartą per parą. Gydomasis poveikis pasireiškia po 2 savaičių, stipriausias paprastai būna po 4 savaičių. Medikamento vartojant ilgai, organizmo reakcija į jo poveikį išlieka.

### Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Iš pradžių reikia vartoti po 10 mg {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} per parą. Paros dozė, atsižvelgiant į paciento būklę, didinama kas 4 savaites iki 40 mg. Po to paros dozė galima arba didinti iki didžiausios, t.y. 80 mg, arba kartu su kartą per parą vartojama 40 mg atorvastatino doze skirti vartoti tulžies rūgštis surišančių preparatų.

### Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Yra tik riboti duomenys (žr. 5.1 skyrių).

Atorvastatino paros dozė pacientams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija, yra 10-80 mg (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams atorvastatiną reikia vartoti papildomai, kartu taikant kitokius lipidų koncentraciją mažinančius gydymo būdus (pvz., MTL aferezę), arba jeigu tokių gydymo būdų nėra.

### Kardiovaskulinės ligos profilaktika

Pirminės profilaktikos tyrimų metu buvo vartota 10 mg vaistinio preparato paros dozė. Norint pasiekti MTL cholesterolio koncentracijas pagal esamas rekomendacijas, gali prireikti didesnių vaistinio preparato dozių.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nebūtina (žr. 4.4 skyrių).

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} reikia atsargiai vartoti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurie serga aktyvia kepenų liga {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

### Vartojimas senyviems žmonėms

Vyresniems kaip 70 metų žmonėms rekomenduojamos atorvastatino dozės yra tiek pat veiksmingos ir saugios, kaip jaunesniems.

### Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams vaistinių preparatą skirti gali tik gydytojas specialistas.

Yra ribota vaistinio preparato vartojimo mažam skaičiui vaikų ir paauglių (4-17 metų), sergančių sunkiomis dislipidemijomis, pavyzdžiui, homozigotine šeimine hipercholesterinemija, patirtis.

Rekomenduojama pradinė dozė šios grupės pacientams yra 10 mg atorvastatino per parą. Dozę galima padidinti iki 80 mg per parą, atsižvelgiant į atsaką ir toleravimą. Saugumo šios grupės pacientų vystymuisi duomenys neįvertinti.

### Vartojimo metodas

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} reikia vartoti per burną. Atorvastatino paros dozė geriama iš karto. Ją galima gerti bet kuriuo paros metu valgant arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima:

- pacientams, kurių yra padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai;
- pacientams, kurie serga aktyvia kepenų liga arba kurių serume yra dėl neaiškios priežasties daugiau kaip 3 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą transaminazių aktyvumas;
- nėštumo ir žindymo laikotarpiu, vaisingo amžiaus moterims, nesinaudojančioms tinkamomis kontraceptinėmis priemonėmis (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Poveikis kepenims

Prieš gydymą atorvastatinu ir periodiškai gydymo metu reikia tirti kepenų funkciją. Jeigu atsiranda bet koks kepenų pažeidimui būdingas požymis ar simptomas, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pacientus, kurių kraujyje atsiranda padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia stebėti tol, kol jis sunormalės. Jeigu transaminazių aktyvumas tampa daugiau kaip tris kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą ir toks išsilaiko, rekomenduojama mažinti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} dozę arba nutraukti jo vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Daug alkoholio geriančius ir (arba) kepenų liga sirgusius žmones {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} reikia gydyti atsargiai.

#### Insulto profilaktika, smarkiai mažinant cholesterolio koncentraciją (pagal SPARCL tyrimo duomenis)

Insulto potipių vėlesnės (*post-hoc*) analizės duomenimis, pacientams, kurie nesirgo koronarine širdies liga ir neseniai buvo patyrę insultą ar praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), pradėjus gydytis 80 mg atorvastatino doze, palyginti su placebo, dažniau pasireiškė hemoraginis insultas. Padidėjusi rizika nustatyta ypatingai tiems pacientams, kurie prieš pradedant tyrimą, jau anksčiau buvo patyrę hemoraginį insultą ar lakūninį infarktą. Pacientams, anksčiau patyrusiems hemoraginį insultą ar alkūninį infarktą, gydymo 80 mg atorvastatino doze rizikos ir naudos santykis nežinomas, taigi prieš pradedant gydymą, reikia atidžiai įvertinti galimą hemoraginio insulto riziką (žr. 5.1 skyrių).

#### Poveikis griaučių raumenims

Atorvastatinas, kaip ir kitokie HMG CoA reduktazės inhibitoriai, retais atvejais gali daryti poveikį griaučių raumenims ir sukelti mialgiją, miozită ar miopatiją, galinčią progresuoti į rbdmiolizę, t. y. gyvybei pavojingą būklę, pasireiškiančią ryškiu kreatino kinazės (KK) suaktyvėjimu ( $\geq 10$  kartų

viršijančiu didžiausią leistiną aktyvumą), mioglobinemija ir mioglobinurija, galinčia sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą.

### Prieš pradedant gydymą

Atorvastatiną reikia atsargiai skirti vartoti pacientams, kuriems yra rbdomiolizės jautrinamųjų veiksmų. Prieš pradedant gydymą statiniais, KK aktyvumą reikia matuoti išvardytais atvejais.

- Inkstų funkcijos sutrikimas.
- Hipotirozė.
- Pacientui arba jo kraujo giminaičiams diagnozuota paveldimų raumenų sutrikimų.
- Anksčiau vartojant statinus ar fibratus, pasireiškė toksinis poveikis raumenims.
- Anksčiau diagnozuota kepenų liga ir (arba) pacientas vartoja daug alkoholio.
- Atsižvelgiant į rbdomiolizės jautrinamuosius veiksmus, reikia apgalvoti, ar senyviems pacientams (> 70 metų) būtina atlikti tokius matavimus.
- Tais atvejais, kai plazmoje yra padidėjęs aktyvumas, pavyzdžiui, dėl sąveikos (žr. 4.5 skyrių) ir specialių grupių pacientams, įskaitant genetinius pogrupius (žr. 5.2 skyrių).

Tokiais atvejais reikia įvertinti su gydymu susijusios rizikos ir laukiamos naudos santykį ir rekomenduojama stebėti paciento klinikinę būklę.

Jeigu prieš pradedant gydymą KK aktyvumas yra labai padidėjęs (> 5 kartų virš VNR), gydymo pradėti negalima.

### Kreatino kinazės aktyvumo matavimas

Kreatino kinazės (KK) aktyvumo negalima matuoti po fizinio krūvio arba jeigu yra kokių nors kitų tikėtinų KK suaktyvėjimo priežasčių, nes tai apsunkina rodmenų vertinimą. Jeigu prieš pradedant gydymą KK aktyvumas yra labai padidėjęs (> 5 kartų virš VNR), aktyvumą rekomenduojama išmatuoti dar kartą po 5-7 parų ir duomenis patvirtinti.

### Gydymo metu

- Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi, jeigu pasireikštų raumenų skausmas, mėšlungis ar silpnumas, ypač susijęs su negalavimu ar karščiavimu.
- Jeigu pacientui vartojant atorvastatiną atsiranda tokių simptomų, reikia išmatuoti jų KK aktyvumą. Jeigu aktyvumas yra reikšmingai padidėjęs (> 5 kartų virš VNR), gydymą reikia nutraukti.
- Jeigu raumenų sutrikimo simptomai yra sunkūs arba kasdien kelia diskomfortą, net jeigu KK aktyvumas yra padidėjęs  $\leq 5 \times$  VNR, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.
- Jeigu simptomai išnykta ir KK aktyvumas sunormalėja, reikia apsvarstyti gydymo atorvastatinu atnaujinimo arba kitokio statino paskyrimo galimybę, skiriant mažiausią dozę ir atidžiai stebint pacientą.
- Atorvastatino vartojimą reikia nutraukti, jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingas KK aktyvumo padidėjimas (> 10 x VNR) arba diagnozuojama ar įtariama rbdomiolizė.

### Kitų vaistinių preparatų vartojimas kartu

Rbdomiolizės rizika yra didesnė, atorvastatiną vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie didina atorvastatino koncentraciją plazmoje, pavyzdžiui, stipriais CYP3A4 arba pernašos baltymų inhibitoriais (pvz.: ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, pozakonazolu ir ŽIV proteazės inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Be to, miopatijos rizika gali padidėti ir vartojant kartu gemfibrozilą ar kitokius fibro rūgšties darinius, eritromiciną, nikotino rūgštį bei ezetimibą. Jeigu įmanoma, vietoj šių vaistinių preparatų reikia apgalvotai skirti kitokius (nesąveikaujančius) vaistinius preparatus.

Jeigu šiuos vaistinius preparatus būtina skirti vartoti kartu su atorvastatinu, reikia atidžiai įvertinti gydymo kartu naudą ir riziką. Jeigu pacientai vartoja vaistinių preparatų, kurie didina atorvastatino koncentracijas plazmoje, rekomenduojama sumažinti didžiausią atorvastatino dozę. Be to, vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, reikia apgalvotai skirti vartoti mažesnę pradinę atorvastatino dozę ir rekomenduojama tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę (žr. 4.5 skyrių).

Atorvastatiną nerekomenduojama vartoti kartu su fuzido rūgštimi, todėl taikant gydymą fuzido rūgštimi, reikia apgalvotai laikinai pristabdyti gydymą atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

#### Intersticinė plaučių liga

Vartojant kai kuriuos statinus, ypač taikant ilgalaikį gydymą, pavieniais atvejais pasireiškė intersticinė plaučių liga (žr. 4.8 skyrių). Gali atsirasti tokių simptomų: dusulys, sausas kosulys ir bendros sveikatos būklės pablogėjimas (nuovargis, kūno svorio mažėjimas ir karščiavimas). Jeigu įtariama, kad pacientui pasireiškė intersticinė plaučių liga, gydymą statiniais reikia nutraukti.

#### Pagalbinės medžiagos

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatinui

Atorvastatino metabolizmą veikia citochromo P 450 3A4 (CYP3A4) izofermentai. Jis yra pernašos baltymų, t. y. kepenų apykaitos OATP1B1 pernešėjo, substratas. Kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 arba pernašos baltymų inhibitoriai, vartojamo atorvastatino koncentracijos plazmoje gali padidėti ir padidėti miopatijos rizika. Rizika gali padidėti ir atorvastatiną vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti miopatiją, pavyzdžiui, fibro rūgšties dariniais ir ezetimibu (žr. 4.4 skyrių).

#### CYP3A4 inhibitoriai

Nustatyta, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai žymiai padidina atorvastatino koncentracijas (žr. lentelę Nr. 1 ir toliau esančią specifinę informaciją). Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz.: ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, pozakonazolu ir ŽIV proteazės inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Jeigu negalima išvengti šių vaistinių preparatų vartojimo kartu su atorvastatinu, reikia apgalvotai skirti vartoti mažesnę pradinę ir didžiausią atorvastatino dozes, ir rekomenduojama tinkamai stebėti pacientą (žr. lentelę Nr. 1).

Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (pvz.: eritromicinas, diltiazemas, verapamilis, flukonazolas) gali padidinti atorvastatino koncentracijas plazmoje (žr. lentelę Nr. 1). Eritromiciną vartojant kartu su statiniais, pastebėtas miopatijos rizikos padidėjimas. Sąveikos tyrimų, kuriais būtų įvertintas amjodarono ar verapamilio poveikis atorvastatinui, neatlikta. Ir amjodaronas, ir verapamilis slopina CYP3A4 aktyvumą, taigi vartojant kartu su atorvastatinu, gali padidėti atorvastatino ekspozicija. Todėl jeigu pacientas kartu vartoja vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, reikia apgalvotai skirti mažesnę didžiausią atorvastatino dozę ir rekomenduojama tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę. Tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę rekomenduojama pradėjus gydymą arba pakeitus šio inhibitoriaus dozę.

### CYP3A4 izofermentus sužadinantys vaistiniai preparatai

Atorvastatiną vartojant kartu su citochromo P450 3A izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: efavirenu, rifampinu, jonažolės preparatais), gali įvairiai sumažėti atorvastatino koncentracijos plazmoje. Dėl dvejopo sąveikos su rifampinu mechanizmo (citochromo P450 3A izofermentų sužadinimas ir hepatocitų apykaitos OATP1B1 nešiklio slopinimas), atorvastatiną kartu su rifampinu rekomenduojama vartoti vienu laiku, nes praėjus kiek laiko po rifampino pavartojimo ir pavartojus atorvastatino, smarkiai sumažėja atorvastatino koncentracija plazmoje. Vis dėlto rifampino įtaka atorvastatino koncentracijoms hepatocituose nežinoma, todėl jeigu negalima išvengti vartojimo kartu, reikia tinkamai stebėti vaistinio preparato veiksmingumą pacientui.

### Pernašos inhibitoriai

Pernašos baltymų inhibitoriai (pvz., ciklosporinas) gali didinti atorvastatino sisteminę ekspoziciją (žr. lentelę Nr. 1). Kepenų apykaitos nešiklių slopinimo įtaka atorvastatino koncentracijoms hepatocituose nežinoma. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti veiksmingumą (žr. lentelę Nr. 1).

### Gemfibrozilas / fibrorūgšties dariniai

Vienų fibratų vartojimas pavieniais atvejais buvo susijęs su raumenų sutrikimais, įskaitant rabdomiolizę. Atorvastatiną vartojant kartu su fibro rūgšties dariniais, šių sutrikimų rizika gali padidėti. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia skirti mažiausią gydomąjį poveikį sukeliančią atorvastatino dozę ir pacientą tinkamai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

### Ezetimibas

Vieno ezetimibo vartojimas susijęs su raumenų sutrikimais, įskaitant rabdomiolizę. Atorvastatiną vartojant kartu su ezetimibu, šių sutrikimų rizika gali padidėti. Rekomenduojama tinkamai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę.

### Kolestipolis

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojant kartu su kolestipoliu, atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos plazmoje buvo mažesnės (maždaug 25 %). Vis dėlto {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojant kartu su kolestipoliu, poveikis lipidams buvo stipresnis nei vartojant kiekvieną vaistinį preparatą atskirai.

### Fuzido rūgštis

Atorvastatino sąveikos su fuzido rūgštimi tyrimų neatlikta. Po vaistinio preparato patekimo į rinką atorvastatiną, kaip ir kitokius statinus, vartojant kartu su fuzido rūgštimi, pasireiškė raumenų sutrikimų, įskaitant rabdomiolizę. Šios sąveikos mechanizmas nežinomas. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir gali prireikti laikinai pristabdyti gydymą atorvastatinu.

### Atorvastatino poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams

#### Digoksinas

Vartojant kartotines digoksino dozes kartu su 10 mg atorvastatino paros doze, digoksino pusiausvyros apykaitos koncentracijos šiek tiek padidėjo. Digoksiną vartojančius pacientus reikia tinkamai stebėti.



### Geriamieji kontraceptikai

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais, noretindrono ir etinilestradiolio koncentracijos plazmoje padidėjo.

### Varfarinas

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems taikytas ilgalaikis gydymas varfarinu, duomenimis, 80 mg atorvastatino paros dozę vartojant kartu su varfarinu, per pirmąsias 4 šių dozių vartojimo paras nedaug maždaug 1,7 sekundės pailgėjo protrombino laikas, kuris sunormalėjo per 15 gydymo atorvastatinu parų. Kliniškai reikšmingas poveikis krešėjimui pasireiškė tik labai retais atvejais, tačiau pacientams, kurie vartoja kumarino grupės antikoagulantų, prieš pradėdami vartoti atorvastatiną, reikia išmatuoti protrombino laiką ir gydymo pradžioje jį dažnai tikrinti, kad būtų galima įsitikinti, jog nėra reikšmingo protrombino laiko pailgėjimo. Kai tik nustatoma, kad protrombino laikas daugiau nebekinta, protrombino laiką galima stebėti tokiais laiko intervalais, kokiais paprastai rekomenduojama tikrinti kumarino grupės antikoagulantų vartojantiems pacientams. Jeigu keičiama atorvastatino dozė arba jo vartojimas nutraukiamas, reikia kartoti tą pačią procedūrą. Gydymas atorvastatinu nebuvo susijęs su kraujavimu ar protrombino laiko pokyčiais pacientams, nevartojantiems antikoagulantų.

Lentelė Nr. 1. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatino farmakokinetikai

Kartu vartojamas vaistinis preparatas ir dozavimo planas	Atorvastatinas		
	Dozė (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> pokytis	Klinikinės rekomendacijos <sup>#</sup>
500 mg tipranaviro x 2/ 200 mg ritonaviro x 2, 8 paras (14-21 paromis)	40 mg pirmą parą, 10 mg 20-tą parą	↑ 9,4 karto	Tais atvejais, kai vartoti kartu su atorvastatinu būtina, negalima vartoti didesnes kaip 10 mg atorvastatino paros dozes.
5,2 mg ciklosporino kg kūno svorio per parą, pastovi dozė	10 mg x 1 28 paras	↑ 8,7 karto	Rekomenduojama stebėti tokių pacientų klinikinę būklę.
400 mg lopinaviro x 2/ 100 mg ritonaviro x 2, 14 parų	20 mg x 1 keturias paras	↑ 5,9 karto	Tais atvejais, kai vartoti kartu su atorvastatinu būtina, rekomenduojama skirti mažesnę palaikomąją atorvastatino dozę. Vartojant didesnes kaip 20 mg atorvastatino dozes, rekomenduojama stebėti pacientų klinikinę būklę.
500 mg klaritromicino x 2, 9 paras	80 mg x 1 aštuonias paras	↑ 4,4 karto	
400 mg sakvinaviro x 2/ (300 mg ritonaviro x 2 nuo 5-7-tos paros, padidinant iki 400 mg x 2 8-tą parą), 5-18-tą paromis, 30 min. po atorvastatino dozės pavartojimo	40 mg x 1 keturias paras	↑ 3,9 karto	Tais atvejais, kai vartoti kartu su atorvastatinu būtina, rekomenduojama skirti mažesnę palaikomąją atorvastatino dozę. Vartojant didesnes kaip 40 mg atorvastatino dozes, rekomenduojama stebėti pacientų klinikinę būklę.
300 mg darunaviro x 2/ 100 mg ritonaviro x 2, 9 paras	10 mg x 1 keturias paras	↑ 3,3 karto	
200 mg itrakonazolo x 1, 4 paras	40 mg VD	↑ 3,3 karto	

700 mg fosamprenaviro x 2/ 100 mg ritonaviro x 2, 14 parų	10 mg x 1 keturias paras	↑ 2,5 karto	
1400 mg fosamprenaviro x 2, 14 parų	10 mg x 1 keturias paras	↑ 2,3 karto	
1250 mg nelfinaviro x 2, 14 parų	10 mg x 1 28 paras	↑ 1,7 karto <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
Greipfrutų sultys, 240 ml x 1*	40 mg, VD	↑ 37 %	Vartojant atorvastatiną, nerekomenduojama kartu gerti daug greipfrutų sulčių.
240 mg diltiazemo x 1, 28 paras	40 mg, VD	↑ 51 %	Pradėjus vartoti arba pakeistus diltiazemo dozę, rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų klinikinę būklę.
Erythromycin 500 mg eritromicino x 4, 7 paras	10 mg, VD	↑ 33 % <sup>^</sup>	Rekomenduojama skirti mažesnę didžiausią dozę ir stebėti pacientų klinikinę būklę.
10 mg amlodipino, vienkartinė dozė	80 mg, VD	↑ 18 %	Specialių rekomendacijų nėra.
300 mg cimetidino x 4, 2 savaites	10 mg x 1 4 savaites	↓ mažiau kaip 1 % <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
Antacidinė magnio ir aliuminio hidroksidų suspensija, 30 ml x 4, 2 savaites	10 mg x 1 4 savaites	↓ 35 % <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
600 mg efavireno x 1, 14 parų	10 mg 3 paras	↓ 41 %	Specialių rekomendacijų nėra.
600 mg rifampino x 1, 7 paras (vartojant kartu)	40 mg VD	↑ 30 %	Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, atorvastatiną rekomenduojama išgerti tuo pačiu laiku su rifampinu ir stebėti paciento klinikinę būklę.
600 mg rifampino x 1, 5 paras (dozes vartojant ne vienu laiku)	40 mg VD	↓ 80 %	
600 mg gemfibrozilo x 2, 7 paras	40 mg VD	↑ 35 %	Rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir stebėti pacientų klinikinę būklę.
160 mg fenofibrato x 1, 7 paras	40 mg VD	↑ 3 %	Rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir stebėti pacientų klinikinę būklę.

& Duomenys, nurodyti kaip pokytis x-kartų, parodo paprastą santykį vartojant kartu ir vieną atorvastatiną (pvz., 1-kartą = pokyčio nebuvo). Duomenys, nurodyti kaip pokytis %, rodo skirtumą %, palyginti su vienu atorvastatinu (pvz., 0% = pokyčio nebuvo).

# Klinikinę reikšmę žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose.

\* Yra viena ar daugiau medžiagų, kurios slopina CYP3A4 ir didina vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4, koncentracijas plazmoje. Be to, išgėrus vieną 240 ml stiklinę greipfrutų sulčių, 20,4 % sumažėjo aktyvaus ortohidroksimetabolito AUC. Dideli greipfrutų sulčių kiekiai (daugiau kaip 1,2 l per parą 5 paras) atorvastatino AUC padidino 2,5 karto ir taip pat padidino aktyvios frakcijos (atorvastatino ir metabolitų) AUC.

<sup>^</sup> Bendro atorvastatino aktyvumo ekvivalentas.

Padidėjimas nurodytas “↑”, sumažėjimas “↓”.

x 1 = vieną kartą per parą; VD = vienkartinė dozė; x 2 = du kartus per parą; x 4 = keturis kartus per parą.

**Lentelė Nr. 2. Atorvastatino poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai**

Atorvastatino ir jo dozavimo planas	Kartu vartojamas vaistinis preparatas		
	Vaistinis preparatas/dozė (mg)	AUC pokytis <sup>&amp;</sup>	Klinikinės rekomendacijos
80 mg x 1 10 parų	0,25 mg digoksino x 1, 20 parų	↑ 15 %	Pacientus, vartojančius digoksiną, reikia tinkamai stebėti.
40 mg x 1 22 paras	Geriamieji kontraceptikai x 1, 2 mėnesius - 1 mg noretindrono - 35 µg etinilestradiolio	↑ 28 % ↑ 19 %	Specialių rekomendacijų nėra.
80 mg x 1 15 parų	*, 600 mg fenazono VD	↑ 3 %	Specialių rekomendacijų nėra.

<sup>&</sup> Duomenys, nurodyti kaip pokytis %, rodo skirtumą %, palyginti su vienu atorvastatinu (pvz., 0% = pokyčio nebuvo)

\* Kartotines atorvastatino dozes vartojant kartu su fenazonu, fenazono klirensui poveikio nebuvo arba jis buvo nenustatomas.

Padidėjimas nurodytas “↑”, sumažėjimas “↓”.

x 1 = vieną kartą per parą; VD = vienkartinė dozė.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.3 skyrių).

##### Nėštumas

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} nėštumo metu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojimo nėščioms moterims saugumas nenustatytas. Klinikinių kontroliuojamųjų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Retais atvejais dėl HMG-CoA reduktazės inhibitorių ekspozicijos gimdoje, nustatyta apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Motinos gydymas atorvastatinu gali mažinti mevalonato, iš kurio organizme sintezuojamas cholesterolis, koncentraciją vaisiaus organizme. Aterosklerozė yra lėtinis procesas, taigi nėštumo metu laikinai pertraukus lipidų koncentraciją mažinantį gydymą didelės įtakos ilgalaikei rizikai, susijusiai su pirmine hipercholesterolemija, neturėtų būti.

Todėl {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} nėštumo metu, planuojančioms pastoti moterims arba galvojančioms, kad gali būti nėščios, moterims vartoti negalima. Gydymą {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} nėštumo metu reikia pristabdyti arba iki tol, kol paaiškėja, kad moteris ne nėščia (žr. 4.3 skyrių).

##### Žindymas

Ar atorvastatino bei jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Atorvastatino ir jo veikliojo metabolito koncentracijos žiurkių plazmoje buvo panašios kaip piene (žr. 5.3 skyrių). Dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų tikimybės, moterims, vartojančioms {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, žindyti kūdikio negalima (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatino žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

## Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, atorvastatinas neveikia patelių ar patinų vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamųjų atorvastatino klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 16 066 (8755 Lipitor grupės pacientų, palyginti su 7311 placebo grupės pacientų) pacientų, gydytų vidutiniškai 53 savaites, duomenimis, 5,2 % pacientų nutraukė gydymą atorvastatinu dėl nepageidaujamų reakcijų, palyginti su 4,0 % pacientų placebo grupėje.

Remiantis klinikinių tyrimų ir gausiais stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką duomenimis, toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}.

Reakcijų dažnis nurodytas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Infekcijos ir infestacijos

Dažni: nazofaringitas.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: trombocitopenija.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: alerginės reakcijos.

Labai reti: anafilaksija.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: hiperglikemija.

Nedažni: hipoglikemija, kūno svorio didėjimas, anoreksija.

#### Psichikos sutrikimai

Dažni: košmarai, nemiga.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Nedažni: galvos svaigimas, parestezija, hipoestezija, skonio pojūčio sutrikimas, amnezija

Reti: periferinė neuropatija.

#### Akių sutrikimai

Nedažni: miglotas matymas.

Reti: regos sutrikimas.

#### Ausų ir labirintų sutrikimai:

Nedažni: spengimas ausyse.

Labai reti: prikurtimas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: ryklės ir gerklės skausmas, kraujavimas iš nosies.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, dispepsija, pykinimas, viduriavimas.  
Nedažni: vėmimas, viršutinės ar apatinės pilvo dalies skausmas, raugėjimas, pankreatitas.

### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: hepatitas.

Reti: cholestazė.

Labai reti: kepenų nepakankamumas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: dilgėlinė, odos išbėrimas, niežulys, alopecija.

Reti: angioneurozinė edema, pūslinis dermatitas, įskaitant daugiaformę eritemą, Stivenso ir Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę.

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: mialgija, artralgija, galūnių skausmas, raumenų spazmai, sąnarių patinimas, nugaros skausmas.

Nedažni: kaklo skausmas, raumenų nuovargis.

Reti: miopatija, miozitas, rbdmiolizė, tendopatija, kartais besikomplikuojanti sausgyslių plyšimu.

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Labai reti: ginekomastija.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: negalavimas, astenija, krūtinės skausmas, periferinė edema, nuovargis, karščiavimas.

### Tyrimai

Dažni: nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, kreatino kinazės suaktyvėjimas kraujyje.

Nedažni: baltųjų kraujo ląstelių radimas šlapime.

Nustatyta, kad {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, kaip ir kitokius HMG-CoA reduktazės inhibitorius, vartojančių pacientų serume suaktyvėja transaminazės. Paprastai tokie pokyčiai buvo nesunkūs ir trumpalaikiai, gydymo dėl jų nutraukti neprireikė. Kliniškai reikšmingas (> 3 kartus didesnis už didžiausią leistiną aktyvumą) transaminazių suaktyvėjimas serume pasireiškė tik 0,8 % {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojusių pacientų. Toks suaktyvėjimas priklausė nuo dozės ir buvo grįžtamas visų pacientų organizme.

Klinikinių tyrimų duomenimis, 2,5 % {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, kaip ir kitokių HMG-CoA reduktazės inhibitorių, vartojusių pacientų serume kreatino kinazės (KK) aktyvumas tapo daugiau kaip 3 kartus didesnis už didžiausią leistiną aktyvumą. Aktyvumas tapo daugiau kaip 10 kartų didesnis už didžiausią leistiną 0,4 % {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant kai kuriuos statinus, pranešta apie toliau išvardytus nepageidaujamus reiškinius.

- Lytinės funkcijos sutrikimas
- Depresija
- Pavieniai intersticinės plaučių ligos atvejai, ypač taikant ilgalaikį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

## **4.9 Perdozavimas**

Specifinio gydymo perdozavus {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} nėra. Perdozavimo atveju pacientui turi būti taikomos simptominio ir palaikomojo gydymo priemonės. Reikia tirti kepenų funkciją, nustatinėti KK aktyvumą serume. Daug atrovastatino prisijungia prie plazmos baltymų, todėl hemodializė jo klirensui didesnės įtakos neturėtų daryti.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų koncentraciją reguliuojantys vaistiniai preparatai, HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, ATC kodas – C10AA05

Atorvastatinas selektyviai konkurenciniu būdu slopina sintezės greitį ribojančio fermento HMG-CoA reduktazės, kuri 3-hidroksi-3-metilgliutarilkofermentą A verčiančia mevalonatu (t. y. pirminė medžiaga, iš kurios gaminami steroliai, įskaitant cholesterolį), aktyvumą. Kepenyse trigliceridai ir cholesterolis inkorporuojami į labai mažo tankio lipoproteinus (LMTL), kurie išskiriami į kraują ir kartu su juo patenka į periferinius audinius. MTL sintetinami iš LMTL. MTL katabolizmui visų pirma svarbūs receptoriai, kurių trauka šiems lipoproteinams yra didelė (MTL receptoriai).

Atorvastatinas mažina cholesterolio ir lipoproteinų koncentracijas serume, nes slopina HMG-CoA reduktazės aktyvumą, dėl to mažėja cholesterolio biosintezė kepenyse, be to, medikamentas kepenų ląstelių paviršiuje didina MTL receptorių kiekį, todėl į jas patenka daugiau MTL ir daugiau jų katabolizuojama.

Atorvastatinas mažina MTL sintezę ir MTL dalelių kiekį. Jis ženkliai ir ilgam padidina MTL receptorių aktyvumą, nuo kurio priklauso naudingas kokybinis kraujyje esančių MTL dalelių pokytis. Medikamentas veiksmingai mažina MTL cholesterolio kiekį pacientų, sergančių homozigotine šeimine hipercholesterinemija, kraujyje. Kiti lipidų koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai tokiems pacientams paprastai būna neveiksmingi.

Tiriant poveikio priklausomumą nuo dozės, nustatyta, kad atorvastatinas mažina bendrojo cholesterolio (30-46 %), MTL cholesterolio (41-61 %), apolipoproteino B (34-50 %) ir trigliceridų (1433 %) koncentracijas, nevienodai didina DTL cholesterolio ir apolipoproteino A1 koncentracijas. Toks poveikis būna pastovus pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterinemija, nešeimine hipercholesterinemija ar mišria hiperlipidemija, įskaitant ir pacientus, sergančius nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu.

Įrodyta, jog sumažėjus bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir apolipoproteino B koncentracijoms, mažėja kardiovaskulinių reiškinių rizika ir kardiovaskulinis mirtingumas.

#### Homozigotinė šeiminė hipercholesterinemija

Keliuose centruose atliktame 8 savaičių trukmės atvirame labdaringo vartojimo tyrime su neprivaloma įvairios trukmės pratęsimo faze dalyvavo 335 pacientai, iš jų 89 buvo diagnozuota homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija. Iš šių 89 pacientų MTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimo vidurkis buvo maždaug 20 %. Buvo vartotos iki 80 mg atorvastatino paros dozės.

#### Aterosklerozė

Aterosklerozės mažinimo, taikant intensyvių lipidų mažinimą, tyrimo (angl. *the Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study [REVERSAL]*) duomenimis, intensyvaus lipidų koncentracijos mažinimo 80 mg atorvastatino doze ir įprasto intensyvumo lipidų koncentracijos mažinimo 40 mg pravastatino doze įtaka vainikinių arterijų aterosklerozei buvo įvertinta intravaskuliniu ultragarsu (IVUG) angiografijos metu pacientams, sergantiems koronarine širdies liga. Šio atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, keliuose centruose atlikto, kontroliuojamojo klinikinio tyrimo metu IVUG buvo atliktas 502 pacientams prieš pradėdant gydymą ir 18-tą mėnesį. Atorvastatino grupėje (n = 253) aterosklerozė neprogresavo.

Bendrojo ateromos tūrio (pirminis tyrimo kriterijus) vidutinis procentinis pokytis, palyginti su pradiniu, atorvastatino grupėje buvo -0,4 % (p = 0,98), o pravastatino grupėje +2,7 % (p = 0,001) (n = 249).

Atorvastatino poveikis, palyginti su pravastatinu, buvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,02$ ). Intesnyvaus lipidų koncentracijos mažinimo įtaka kardiovaskulinėms vertinamosios baigtims (t. y. revaskuliarizacijos būtinybė, nemirtinas miokardo infarktas, mirtis dėl vainikinių arterijų ligos) šio tyrimo metu netirta.

Atorvastatino grupėje vidutinė MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo iki  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$ ), nuo pradinės  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ), o pravastatino grupėje vidutinė MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo iki  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dl} \pm 26$ ), nuo pradinės  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) ( $p < 0,0001$ ). Be to, atorvastatinas reikšmingai sumažino vidutinę bendrojo cholesterolio koncentraciją  $34,1 \%$  (pravastatinas:  $-18,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), vidutinę TG koncentraciją  $20 \%$  (pravastatinas:  $-6,8 \%$ ,  $p < 0,0009$ ) ir vidutinę apolipoproteino B koncentraciją  $39,1 \%$  (pravastatinas:  $-22,0 \%$ ,  $p < 0,0001$ ). Atorvastatinas padidino vidutinę DTL cholesterolio koncentraciją  $2,9 \%$  (pravastatinas:  $+5,6 \%$ ,  $p = \text{NR}$ ). CRB vidutinis sumažėjimas atorvastatino grupėje buvo  $36,4 \%$ , palyginti su  $5,2 \%$  sumažėjimu pravastatino grupėje ( $p < 0,0001$ ).

Tyrimo duomenys gauti vartojant  $80 \text{ mg}$  dozę. Todėl jų negalima ekstrapoliuoti mažesnėms dozėms.

Vaistinio preparato saugumas ir toleravimas dviejose gydymo grupėse buvo panašūs.

Intensyvaus lipidų koncentracijos mažinimo poveikis kardiovaskulinėms vertinamosioms baigtims šio tyrimo metu netirtas. Todėl klinikinė šių vaizdingų rezultatų reikšmė pirminei ir antrinei kardiovaskulinių reiškinių profilaktikai nežinoma.

### Ūminis koronarinis sindromas

*MIRACL* tyrimo metu įvertintas  $80 \text{ mg}$  atorvastatino vartojimas  $3086$  pacientų (atorvastatino  $n = 1538$ , placebo  $n = 1548$ ), sergančių ūminiu koronariniu sindromu (ne Q bangos MI ar nestabilią angina). Gydymas buvo pradėtas ūminės fazės metu pacientui patekus į ligoninę ir tęstas  $16$  savaitių. Gydymas  $80 \text{ mg}$  atorvastatino paros doze ilgino laiką iki pirminės jungtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė mirtis nuo bet kurių priežasčių, nemirtinas MI, atgaivinimas po širdies sustojimo ar krūtinės angina su miokardo išemijos požymiais, dėl kurių teko gydyti ligoninėje, ir sumažino riziką  $16 \%$  ( $p = 0,048$ ). Rizika sumažėjo daugiausiai dėl pakartotinio gydymo ligoninėje dėl krūtinės anginos su miokardo išemijos požymiais sumažėjimo  $26 \%$  ( $p = 0,018$ ). Kitos antrinės vertinamosios baigtys nepasiekė statistinio reikšmingumo (bendrai: placebo:  $22,2 \%$ , atorvastatinas:  $22,4 \%$ ).

Atorvastatino saugumo savybės *MIRACL* tyrimo metu atitiko aprašytas  $4.8$  skyriuje.

### Kardiovaskulinės ligos profilaktika

Atorvastatino įtaka mirtinai ir nemirtinai koronarinei širdies ligai buvo įvertinta atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamojo Anglijos ir Skandinavijos širdies vertinamųjų baigčių tyrimo lipidų koncentracijos mažinimo grupės (angl. *the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm [ASCOT-LLA]*) tyrimo metu. Pacientai sirgo hipertenzija, buvo  $40-79$  metų, anksčiau nebuvo patyrę miokardo infarkto ir nebuvo gydyti nuo krūtinės anginos, jų bendrojo cholesterolio koncentracija  $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ). Visiems pacientams buvo nustatyti ne mažiau kaip  $3$  iš anksto numatyti kardiovaskulinės rizikos veiksniai: vyriška lytis,  $\geq 55$  metų, rūkymas, diabetas, KŠL anamnezė pirmos kartos kraujo giminaičiams, bendrojo cholesterolio : DTL cholesterolio santykis  $> 6$ , periferinių kraujagyslių liga, kairiojo skilvelio hipertrofija, anksčiau patirtas cerebrovaskulinis reiškinys, specifiniai EKG pokyčiai, proteinurija/albuminurija. Ne visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams nustatyta didelė pirmųjų kardiovaskulinių reiškinių rizika.

Pacientams buvo taikytas antihipertenzinis gydymas (pagal planą, kurio pagrindą sudarė arba amlodipinas, arba atenololis) ir skirta vartoti arba  $10 \text{ mg}$  atorvastatino paros dožė ( $n = 5168$ ), arba placebo ( $n = 5137$ ).

Atorvastatino įtaka absoliučios ir santykinės rizikos sumažėjimui buvo tokia:

Reiškinys	Santykinės rizikos sumažėjimas (%)	Reiškinų skaičius (atorvastatinas, palyginti su placebo)	Absoliučios rizikos sumažėjimas <sup>1</sup> (%)	p-reikšmė
Mirtina KŠL plius nemirtinas MI	36%	100, palyginti	1,1%	0,0005
Bendrieji kardiovaskuliniai reiškiniai ir revaskuliarizacijos procedūros	20%	154	1,9%	0,0008
Bendrieji vainikinių kraujagyslių reiškiniai	29%	389, palyginti 483	1,4%	0,0006
		178, palyginti 247		

<sup>1</sup> Remiantis grubių reiškinių, kurie pasireiškė per vidutinį 3,3 metų stebėjimo laikotarpį, dažnio skirtumu. KŠL = koronarinė širdies liga, MI = miokardo infarktas.

Bendrasis mirtingumas ir kardiovaskulinis mirtingumas sumažėjo nereikšmingai (185, palyginti su 212 reiškinių,  $p = 0,17$  ir 74, palyginti su 82 reiškiniais,  $p = 0,51$ ). Analizuojant pogrupį pagal lytį (81 % vyrų, 19 % moterų), palankus atorvastatino poveikis pasireiškė vyrams, bet negalėjo būti nustatytas moterims dėl mažo reiškinių dažnio moterų pogrupyje. Moterų bendrasis ir kardiovaskulinis mirtingumas buvo daug didesni (38, palyginti su 30, ir 17, palyginti su 12), bet skirtumas statistiškai nereikšmingas. Pasireiškė žymi vaistinių preparatų sąveika su taikytu pradinio antihipertenziniu gydymu. Svarbiausia vertinamoji baigtis (mirtina KŠL + nemirtinas MI) reikšmingai sumažėjo pacientams, gydytiems amlodipinu (SR 0,47 [0,32-0,69],  $p = 0,00008$ ), bet ne tiems, kurie vartojo atenololį (SR 0,83 [0,59-1,17],  $p = 0,287$ ).

Atorvastatino įtaka mirtinai ir nemirtinai kardiovaskulinei ligai buvo įvertinta dvigubai aklu būdu atliktu atsitiktinių imčių daugiacentriu placebo kontroliuojamuoju cukriniu diabetu sergančių ligonių gydymo atorvastatinu bendradarbiavimo tyrimu (angl., *The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]*) su 40-75 metų pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuota kardiovaskulinė liga ir kurių MTL cholesterolio koncentracija kraujyje buvo  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl), o trigliceridų koncentracija kraujyje  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl).

Visiems pacientams nustatytas bent vienas iš šių rizikos veiksnių: hipertenzija, rūkymas šiuo metu, retinopatija, mikroalbuminurija ar makroalbuminurija.

Pacientai vartojo arba 10 mg atorvastatino paros dozę ( $n = 1428$ ), arba placebo ( $n = 1410$ ) vidutiniškai 3,9 stebėjimo metus.



Absoliučios ir santykinės rizikos sumažėjimas, vartojant atorvastatiną:

<i>Reiškinys</i>	<i>Santykinės rizikos sumažėjimas (%)</i>	<i>Reiškinų skaičius (atorvastatinas, palyginti su placebo)</i>	<i>Absoliučios rizikos sumažėjimas<sup>1</sup> (%)</i>	<i>p-reikšmė</i>
Didieji kardiovaskuliniai reiškiniai (mirtinas ir nemirtinas ŪMI, besimptominis MI, ūminė mirtis dėl KŠL, nestabilioji krūtinės angina, KŠO, PTKA, revaskuliarizacijos procedūra, insultas)	37%	83, palyginti su 127	3,2%	0,0010
MI (mirtinas ir nemirtinas ŪMI, besimptominis MI)	42%	38, palyginti su 64	1,9%	0,0070
Insultai (mirtinas ir nemirtinas)	48%	21, palyginti su 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Remiantis reiškiniais, kurie pasireiškė per vidutiniškai 3,9 metų stebėjimo laikotarpį, dažnio skirtumu. ŪMI = ūminis miokardo infarktas. KŠO = koronarų šuntavimo operacija. KŠL = koronarinė širdies liga. MI = miokardo infarktas. PTKA = perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika.

Skirtumų dėl pacientų lyties, amžiaus ar pradinės MTL cholesterolio koncentracijos kraujyje nepastebėta. Stebėtos palankios mirtingumo tendencijos (82 mirties atvejai placebo grupėje, palyginti su 61 mirties atveju atorvastatino grupėje,  $p = 0,0592$ ).

#### Pasikartojantys insultai

Insulto profilaktikos, intensyviai mažinant cholesterolio koncentraciją kraujyje, tyrimo (angl., *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL]*), kuriame dalyvavo 4731 pacientas, kurie per anksčiau buvusius 6 mėnesius patyrė insultą arba praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį (PSIP) ir nesirgo koronarine širdies liga (KŠL), metu buvo įvertinta 80 mg atorvastatino paros dozės ar placebo įtaka insultui. 60 % pacientų buvo 21-92 metų (vidutinis amžius 63 metai) vyrai, kurių vidutinė MTL koncentracija kraujyje prieš pradėdant tyrimą buvo 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Vidutinė MTL cholesterolio koncentracija kraujyje gydymo atorvastatinu metu buvo 73 mg/dl (1,9 mmol/l) ir 129 mg/dl (3,3 mmol/l), vartojant placebo. Vidutinė stebėjimo trukmė – 4,9 metų.

80 mg atorvastatino sumažino pirminės vertinamosios baigties mirtino ar nemirtino insulto riziką 15% (SR 0,85, 95 % PI, 0,72-1,00,  $p = 0,05$  arba 0,84, 95 % PI, 0,71-0,99,  $p = 0,03$ , koregavus pagal pradinius veiksnius), palyginti su placebo. Mirtingumas dėl bet kurios priežasties vartojant atorvastatiną buvo 9,1 % (216/2365), palyginti su 8,9 % (211/2366), vartojant placebo.

Vėlyvoji (angl. *post-hoc*) analizė parodė, kad vartojant 80 mg atorvastatino, išeminis insultas pasireiškė rečiau (218/2365, 9,2 %, palyginti su 274/2366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ), o hemoraginis insultas dažniau (55/2365, 2,3 %, palyginti su 33/2366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ), palyginti su placebo.

- Hemoraginio insulto rizika pacientams, kurie prieš pradėdant tyrimą buvo patyrę hemoraginį insultą, padidėjo (7/45, vartojant atorvastatiną, palyginti su 2/48, vartojant placebo; SR 4,06, 95 % PI, 0,84-19,57), išeminio insulto rizika abiejose grupėse buvo panaši (3/45, vartojant atorvastatiną, palyginti su 2/48, vartojant placebo; SR 1,64; 95 % PI, 0,27-9,82).
- Hemoraginio insulto rizika pacientams, kurie prieš pradėdant tyrimą buvo patyrę lakūninį infarktą, padidėjo (20/708, vartojant atorvastatiną, palyginti su 4/701, vartojant placebo; SR 4,99; 95 % PI, 1,71-14,61), bet šiems pacientams sumažėjo išeminio insulto rizika (79/708, vartojant atorvastatiną, palyginti su 102/701, vartojant placebo; SR 0,76; 95 % PI, 0,57-1,02). Yra tikimybė, kad ši rizika pacientams, kurie anksčiau patyrė lakūninį infarktą, gali padidėti vartojant 80 mg atorvastatino paros dozę.

Mirtingumas dėl bet kurios priežasties pacientų, kurie anksčiau patyrė hemoraginį insultą, pogrupyje vartojant atorvastatiną buvo 15,6 % (7/45), palyginti su 10,4 % (5/48). Mirtingumas dėl bet kurios priežasties pacientų, kurie anksčiau patyrė lakūninį infarktą, pogrupyje vartojant atorvastatiną buvo 10,9 % (77/708), palyginti su 9,1 % (64/701), vartojant placebo.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija.

Išgertas atorvastatinas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda per 1 - 2 valandas. Absorbicijos dydis didėja proporcingai dozei. Išgertų plėvele dengtų atorvastatino tablečių biologinis prieinamumas yra 95 – 99% geriamojo tirpalo prieinamumo. Absoliutus biologinis atorvastatino prieinamumas yra maždaug 12%, aktyvios HMG-CoA reduktazės slopinamosios frakcijos sisteminis prieinamumas – maždaug 30%. Mažą sisteminių prieinamumą lemia ikisisteminis klirensas virškinimo trakto gleivinėje ir (ar) kepenyse, prieš metabolizmą.

### Pasiskirstymas.

Vidutinis atorvastatino pasiskirstymo tūris yra maždaug 381 l, prie kraujo plazmos baltymų jo jungiasi  $\geq 98\%$ .

### Metabolizmas.

Atorvastatiną į ortohidroksilintus ir parahidroksilintus darinius bei įvairius beta oksidacijos produktus metabolizuoja citochromo P 450 3A4 fermentai. Toliau šios medžiagos yra metabolizuojamos gliukuronizuojant. *In vitro* ortohidroksilinti ir parahidroksilinti metabolitai HMG CoA reduktazės aktyvumą slopina panašiai kaip atorvastatinas. Maždaug 70% HMG CoA reduktazės slopinamojo aktyvumo priklauso nuo veikliųjų metabolitų.

### Išsiskyrimas.

Kepenyse ir (arba) ne kepenyse metabolizuotas atorvastatinas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi, tačiau į pakartotinių kepenų kraujotakos ratą daug jo nepatenka. Vidutinis atorvastatino pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra maždaug 14 val. Pusinis HMG CoA reduktazę slopinančio aktyvumo laikas yra 20 – 30 val., kadangi jis priklauso ir nuo aktyviųjų metabolitų.

### Farmakokinetika specialių grupių ligonių organizme

Senyvi žmonės. Sveikų senyvų pacientų kraujyje atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija būna didesnė, tačiau poveikis lipidams panašus kaip jaunesnių suaugusių žmonių organizme.

Vaikai. Duomenų apie atorvastatino farmakokinetiką vaikų organizme nėra.

Lytis. Moterų kraujo plazmoje atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija būna kitokia negu vyrų (Moterys:  $C_{max}$  apie 20% didesnė, AUC apie 10 % mažesnis). Toks skirtumas klinikai nėra reikšmingas, todėl poveikis lipidų kiekiui moterų ir vyrų kraujyje reikšmingai nesiskiria.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Inkstų ligos įtakos nedaro nei atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų kiekiui, nei poveikiui lipidų kiekiui kraujo plazmoje.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Lėtine alkoholine kepenų liga (*Child-Pugh B*) sergančių ligonių kraujo plazmoje atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija būna reikšmingai didesnė ( $C_{max}$  apie 16 kartų, AUC apie 11 kartų).

*SLCO1B1* polimorfizmas. HMG-CoA reduktazės inhibitorių, įskaitant ir atorvastatiną, patekimas į kepenis apima ir OATP1B1 pernešimą. Pacientams, turintiems SLCO1B1 polimorfizmą, yra pavojus, kad gali padidėti atorvastatino poveikis ir tai gali padidinti rbdomiolizės pavojų (žr. 4.4. skyrių). Amenims, turintiems geno OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) polimorfizmą, atorvastatino ekspozicija (AUC) yra 2,4 karto stipresnė, nei asmenims, neturintiems šio genotipo (c.521TT). Gali būti, kad genetiškai šiems pacientams sutrinka atorvastatino patekimas į kepenis. Galimos tokio pokyčio pasekmės veiksmingumui nėra žinomos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

4 tyrimų *in vitro* ir vieno tyrimo *in vivo* metu mutageninio ir klastogeninio poveikio atorvastatinas nedarė. Žiurkėms kancerogeninio poveikio atorvastatinas nesukėlė, bet didelės dozės pelių patinams padažnino hepatoceliulinės adenomos, patelėms – hepatoceliulinės karcinomos atsiradimą (preparato kiekis, atsižvelgiant į AUC<sub>(0-24)</sub>, buvo 6 - 11 kartų didesnis nei pasiekus didžiausią paros dozę, rekomenduojamą vartoti žmogui).

Tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo, kad HMG-CoA reduktazės inhibitoriai gali neigiamai paveikti embriono ar vaisiaus vystymąsi. Atorvastatinas neįtakojė žiurkių, triušių ir šunų vaisingumo ir nesukėlė teratogeninio poveikio, tačiau žiurkių ir triušių patelėms duotos toksinės dozės turėjo poveikį vaisiaus vystymuisi. Žiurkių jauniklių vystymasis buvo sulėtėjęs ir jų gyvybingumas po gimimo buvo gerokai mažesnis tais atvejais, kai vaisingoms patelėms buvo skiriamos didelės atorvastatino dozės. Yra įrodymų, kad žiurkių patelėms preparatas praėjo palcentą. Nustatyta, kad žiurkių plazmoje atorvastatino koncentracija buvo tokia pat kaip ir jų piene. Nežinoma, ar atorvastatino ir jo metabolitų išsiskiria su moters pienu.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Pakuotės ir jos turinys

[Irašyti nacionalinius duomenis]

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

**7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ PAKUOTĖ SKIRTA STACIONARUI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 80 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Atorvastatinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Irašyti nacionalinius duomenis]



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 80 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Atorvastatinas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]  
{Pavadinimas}

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

{7 tablečių lizdinė plokštelė – sutrumpinti savaitės dienų pavadinimai gali būti atspausdinti ant kiekvienos tabletės plėvelės, pvz.: PR, AN, TR, KT, PN, ŠT, SK}

## **INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 80 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Atorvastatinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

## **PAKUOTĖS LAPELIS**

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 20 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg plėvele dengtos tabletės  
LIPITOR ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 80 mg plėvele dengtos tabletės

[Žr. I priedą – [rašyti nacionalinius duomenis]

Atorvastatinas

### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Lapelio turinys**

1. Kas yra {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}
3. Kaip vartoti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}
6. Kita informacija

## **1. KAS YRA {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} IR KAM JIS VARTOJAMAS**

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} priklauso vaistų, vadinamų statiniais, grupei. Tai vaistai padidėjusiam lipidų kiekiui kraujyje mažinti.

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojamos padidėjusiam cholesterolio ir trigliceridų kiekiui kraujyje mažinti tuo atveju, jeigu kitos gydymo priemonės (gydytojo skirta dieta, fiziniai pratimai, kūno svorio mažinimas) yra nepakankamai veiksmingos. Jeigu Jums yra padidėjusi širdies ligų rizika, {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gali būti vartojamas šios rizikos sumažinimui, net jeigu Jūsų cholesterolio kiekis kraujyje yra normalus. Gydymo metu Jūs turėtumėte laikytis standartinės cholesterolio mažinančios dietos.

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}**

### **{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) atorvastatinui arba panašioms lipidų kieki kraujyje mažinantiems vaistams, bet kuriai pagalbinei {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} medžiagai (žr. 6 skyrių);
- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga;
- jeigu dėl neaiškios priežasties buvo nenormalūs kepenų funkcijos kraujo tyrimai;
- jeigu esate galinti pastoti moteris ir nevartojate tinkamos kontracepcijos;
- jeigu esate nėščia arba ketinate pastoti;
- jeigu krūtimi maitinate kūdikį.

### **Specialių atsargumo priemonių vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} reikia**

Aplinkybės, kurioms esant, {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gali netikti, yra šios:

- jeigu Jūs anksčiau turėjote insultą su kraujavimu į smegenis ar turite mažų skysčio kišenių smegenyse po ankstesnio insulto.
- jeigu sutrikusi inkstų veikla;
- jeigu yra pernelyg sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (hipotirozė);
- jeigu kartojasi nepaaiškinami raumenų diegliai ar skausmai, Jums ar Jūsų kraujo giminaičiams buvo diagnozuotas raumenų sutrikimas;
- jeigu anksčiau vartojant lipidų kiekį kraujyje mažinančių vaistų (pvz., kitų statinų ar fibratų), pasireiškė raumenų sutrikimas;
- jeigu reguliariai geriate daug alkoholio;
- jeigu Jūs kada nors sirgote kepenų liga
- jeigu esate vyresni negu 70 metų.

### **Prieš pradėdami vartoti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu Jūs:**

- sergate sunkiu kvėpavimo nepakankamumu.

Jeigu yra nurodytų aplinkybių, prieš pradėdant gydymą šiuo medikamentu ir periodiškai gydymo {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} metu, gydytojas turės atlikti Jums kraujo tyrimus ir numatyti su raumenimis susijusio šalutinio poveikio riziką. Su raumenimis susijusio šalutinio poveikio, pavyzdžiui, rbdomiolizės, rizika būna didesnė, vartojant kartu kai kurių vaistų (žr. 2 skyriuje skyrelį „Kitų vaistų vartojimas“).

### **Kitų vaistų vartojimas**

Kai kurie vaistai gali keisti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} poveikį arba jų poveikį gali keisti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}. Dėl tokios sąveikos gali sumažėti vieno arba abiejų kartu vartojamų vaistų veiksmingumas. Be to, gali padidėti šalutinio poveikio, įskaitant svarbios būklės, dėl kurios nyksta raumenys, vadinamos rbdomiolize (ši būklė aprašyta 4 skyriuje), rizika arba toks poveikis pasunkėti.

- Vaistai, kurie veikia imuninę sistemą (pvz., ciklosporinas).
- Kai kurie antibiotikai ar priešgrybeliniai vaistai (pvz.: eritromicinas, klaritromicinas, telitramicinas, ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, flukonazolas, pozakonazolas, rifampicinas, fuzido rūgštis).
- Kiti vaistai, kurie reguliuoja lipidų kiekį organizme (pvz.: gemfibrozilas, kiti fibratai, kolestipolis).
- Kai kurie kalcio kanalų blokatoriai, kuriais gydoma krūtinės angina ar padidėjęs kraujospūdis (pvz.: amlodipinas, diltiazemas), vaistai, kurie reguliuoja širdies plakimą (pvz., digoksinas, verapamilis, amjodaronas).
- Vaistai, kuriais gydoma ŽIV infekcija (pvz.: ritonaviras, lopinaviras, atazanaviras, indinaviras, darunaviras ir kt.).
- Kiti žinomi su {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} sąveikaujantys vaistai, įskaitant ezetimibą (kuris mažina cholesterolio kiekį), varfariną (kuris mažina kraujo krešėjimą), geriamuosius kontraceptikus, stiripentolą (prieštraukulinį epilepsijai gydyti vartojamą vaistą), cimetidiną (rėmeniui ir skrandžio opaligei gydyti vartojamą vaistą), fenazoną (vaistą nuo skausmo) ir skrandžio rūgštingumą mažinančius antacidinius preparatus (vaistus nuo virškinimo sutrikimų, kurių sudėtyje yra aliuminio ar magnio).
- Nereceptiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra Jonažolės.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartojimas su maistu ir gėrimais**

Nurodymus, kaip vartoti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, žr. 3 skyriuje. Be to, atkreipkite dėmesį į toliau išvardytas aplinkybes.

### *Greipfrutų sultys*

Greipfrutų sultyse yra medžiagų, galinčių keisti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} veikimą. Gydantis {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} tabletėmis, negalima gerti daugiau kaip vienos arba dviejų mažų stiklinių greipfrutų sulčių per parą.

### *Alkoholis*

Vartojant šį vaistą, nevartokite daug alkoholio. Išsamią informaciją žr. 2 skyriuje „Specialių atsargumo priemonių vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} reikia“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima. Vaisingoms moterims {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai naudojamas patikimas kontracepcijos būdas.

Žindymo laikotarpiu {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima.

Nėštumo ir žindymo laikotarpiu vartojamo {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} saugumas iki šiol neįrodytas. Prieš vartojant bet kokį vaistą būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Paprastai šis vaistinis preparatas neįtakoja gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Bet jeigu vaistas veikia Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus ar įrenginius, vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} medžiagas**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. KAIP VARTOTI {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}**

Prieš gydymą {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gydytojas lieps valgyti maistą, kuriame mažai cholesterolio. Tokios dietos būtina laikytis ir visą {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} gydymo laikotarpį.

Įprastinė pradinė {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} dozė yra 10 mg atorvastatino vieną kartą per parą. Prireikus, gydytojas gali dozę didinti iki tokios, kurios Jums reikia. Gydytojas dozę keis kas 4 savaites ar rečiau. Didžiausia {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} paros dozė yra 80 mg vieną kartą per parą.

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} tabletę reikia nuryti visą, užgeriant vandeniu, ją galima vartoti bet kuriuo paros metu valgant arba nevalgius. Vis dėlto stenkitės vartoti tabletes kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Gydymo {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} trukmę nustato gydytojas**

Jeigu galvojate, kad {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} veikia per stipriai arba per silpnai, pasakykite gydytojui.

### **Pavartojus per didelę {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} dozę**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} tablečių (didesnę už įprastą paros dozę), kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}**

Jeigu pamiršote išgerti dozę, paprasčiausiai išgerkite kitą dozę reikiamu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo ar norite nutraukti gydymą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS}, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių nutraukite tablečių vartojimą ir nedelsiant pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausios ligoninės skubios medicinos pagalbos skyrių.**

Retas (pasireiškia 1 – 10 pacientų iš 10 000):

- Staigi alerginė reakcija, kuri sukelia veido, liežuvio ar gerklės tinimą, dėl ko gali labai pasunkėti kvėpavimas
- Sunki odos būklė, kuri pasireiškia odos lupimusi ir tinimu, pūslių susidarymu ant odos, burnos, akių, lytinių organų ir karščiavimu. Odos išbėrimas, nevienodomis rausvomis dėmėmis, ypač delnų ir padų srityje, kurios gali virsti pūslėmis
- Raumenų silpnumas, jautrumas arba skausmas, ypač, jeigu tuo pačiu metu jaučiatės prastai arba pakilo aukšta temperatūra, gali atsirasti dėl nenormalaus raumenų irimo, tai gali pasireikšti sunkia gyvybei pavojinga būkle sukeliančia inkstų sutrikimus.

*Labai retas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 pacientų:*

- Jeigu dėl nepaaiškinamų priežasčių pasireiškia neįprastas kraujavimas arba atsiranda mėlynių, tai gali rodyti kepenų funkcijos sutrikimą. Turite kiek galima greičiau kreiptis į gydytoją.

### **Kitas galimas šalutinis poveikis vartojant {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}:**

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100)

- Nosies ančių uždegimas, gerklės skausmas, kraujavimas iš nosies
- Alerginės reakcijos
- Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas (jeigu sergate diabetu, reikia ir toliau atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje), kreatino kinazės padaugėjimas kraujyje.
- Galvos skausmas
- Pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, nevirškinimas, viduriavimas
- Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas
- Gali būti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų kraujyje rodmenys

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 1000s):

- Anoreksija (apetito išnykimas), kūno svorio padidėjimas, gliukozės koncentracijos sumažėjimas kraujyje (jeigu sergate diabetu, reikia ir toliau atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje)
- Košmarai, nemiga
- Galvos svaigimas, rankų ir kojų pirštų nutirpimas ar dilgčiojimas, skausmo ar lytėjimo jutimų susilpnėjimas, skonio pojūčio pakitimai, atminties praradimas
- Miglotas matymas
- Skambėjimas ausyse ir (arba) galvoje



- Vėmimas, raugėjimas, pilvo skausmai viršutinėje ir apatinėje dalyje, pankreatitas (kasos uždegimas, dėl kurio pasireiškia pilvo skausmas)
- Hepatitas (kepenų uždegimas)
- Odos išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, plaukų slinkimas
- Kaklo skausmas, raumenų nuovargis
- Nuovargis, bloga savijauta, silpnumas, krūtinės skausmas, patinimas (edema), ypač kulkšnių, kūno temperatūros padidėjimas
- Baltųjų kraujo ląstelių aptikimas šlapime

Retas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 1000):

- Regėjimo sutrikimas
- Nepaaiškinamas kraujavimas ar mėlynių atsiradimas
- Gelta (odos ir akių baltymo pageltimas)
- Sausgyslių trauma

Labai retas šalutinis poveikis (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 pacientų)

- Alerginė reakcija, kurios simptomais gali būti staigus dusulys ir krūtinės skausmas ar veržimas, akių vokų, veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės tinimas, kvėpavimo pasunkėjimas, apalpinimas
- Prikurtimas
- Ginekomastija (vyrų ar moterų krūtų padidėjimas).

Vartojant kai kuriuos statinus (tam tikros grupės vaistai, kurie mažina lipidų kiekį organizme), gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- Lytinės funkcijos sutrikimas
- Depreija
- Kvėpavimo sutrikimas, įskaitant nuolatinį kosulį ir (arba) kvėpavimo pasunkėjimą ar karščiavimą.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

## 5. KAIP LAIKYTI {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} sudėtis yra

Veiklioji medžiaga yra atorvastatinas.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu).

– Kitos pagalbinės medžiagos {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} yra:  
[[rašyti nacionalinius duomenis]

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} išvaizda ir kiekis pakuotėje  
[[rašyti nacionalinius duomenis]

**Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**  
[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}  
<{Tel.:}>  
<{Faksas:}>  
<{el. paštas}>

**Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais:**

Austrija, Bulgarija, Čekijos Respublika, Estija, Vokietija, Vengrija, Italija, Latvija, Lietuva, Lenkija, Rumunija, Slovakija, Slovenija	Sortis
Belgija, Kipras, Suomija, Graikija, Airija, Liuksemburgas, Malta, Nyderlandai, Norvegija, Švedija, Jungtinė Karalystė	Lipitor
Danija, Graikija, Islandija, Portugalija, Ispanija	Zarator
Suomija	Orbeos
Prancūzija	Tahor
Vokietija	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Graikija	Edovin
Vengrija	Obradon
Italija	Torvast, Totalip, Xarator
Portugalija	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Ispanija	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MM/YYYY}.**  
[[rašyti nacionalinius duomenis]