

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă: RCP-ul, etichetarea și prospectul de față reprezintă versiunea valabilă în momentul adoptării deciziei Comisiei.

În urma deciziei adoptate de Comisie, autoritățile competente din statele membre, în cooperare cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile despre produs, după caz . Prin urmare, este posibil ca RCP-ul, etichetarea și prospectul de față să nu reprezinte în mod necesar textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate filmate

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate filmate

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg comprimate filmate

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Excipienți:

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

este indicat ca adjuvant al dietei pentru scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei-B și trigliceridelor, la pacienții cu hipercolesterolemie primară, incluzând hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb conform clasificării Fredrickson) atunci când dieta și alte măsuri non-farmacologice nu au un efect satisfăcător.

De asemenea, {NUMELE PRODUSULUI} este indicat pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total și LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca terapie adjuvantă la tratamente hipolipemiante (de exemplu afereza LDL) sau când aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolii cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc estimat crescut pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de administrarea {NUMELE PRODUSULUI}, pacientul trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, dietă care trebuie continuată în timpul tratamentului cu {NUMELE PRODUSULUI}.

Dozele trebuie individualizate, corespunzător valorilor inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei și răspunsului terapeutic al fiecărui pacient în parte.

Doza inițială uzuală este de 10 mg atorvastatină o dată pe zi. Ajustarea dozelor trebuie efectuată la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Doza maximă este de 80 mg atorvastatină o dată pe zi.

Hipercolesterolemia primară și hiperlipidemia mixtă (combinată)

Majoritatea pacienților răspund bine la administrarea {NUMELE PRODUSULUI} 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este evident în decurs de 2 săptămâni iar efectul terapeutic maxim este atins, de regulă, în decurs de 4 săptămâni. Efectul se menține în timpul tratamentului de lungă durată.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Tratamentul trebuie inițiat cu {NUMELE PRODUSULUI} 10 mg zilnic. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni, până la doza zilnică de 40 mg atorvastatină. După aceea, fie se crește doza până la o doză maximă de 80 mg atorvastatină pe zi, fie se administrează asocierea dintre doza de 40 mg atorvastatină pe zi și o substanță fixatoare de acizi biliari.

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct.5.1).

Doza de atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă este de 10 până la 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, atorvastatina trebuie administrată ca terapie adjuvantă la alte tratamente hipolipemice (de exemplu, afereza LDL) sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolii cardiovasculare

În cadrul studiilor de prevenție primară, doza administrată a fost de 10 mg pe zi. Pentru a obține valori ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice curente, pot fi necesare doze mai mari.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct.4.4).

Insuficiență hepatică

{NUMELE PRODUSULUI} trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). {NUMELE PRODUSULUI} este contraindicat la pacienți cu boli hepatice active (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la pacienți vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani, eficacitatea și profilul de siguranță la dozele recomandate sunt similare cu cele observate la populația generală.

Copii și adolescenți

Tratamentul la copii și adolescenți se face numai de către medici de specialitate.

Experiența la copii și adolescenți este limitată la un număr mic de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) cu dislipidemii severe, cum este hipercolesterolemia familială homozigotă. Doza inițială recomandată la această grupă de pacienți este de 10 mg atorvastatină pe zi. Doza poate fi crescută la 80 mg atorvastatină pe zi, în funcție de răspuns și tolerabilitate. La această grupă de pacienți nu au fost evaluate datele de siguranță privitoare la influența asupra dezvoltării.

Mod de administrare

{NUMELE PRODUSULUI} este pentru administrare orală. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează nefracționată și poate fi utilizată în orice moment al zilei, în prezența sau absența alimentelor.

4.3 Contraindicații

{NUMELE PRODUSULUI} este contraindicat la pacienți:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament.
- cu boli hepatice active sau care prezintă creșteri inexplicabile și persistente ale valorilor serice ale transaminazelor, de peste 3 ori limita superioară a valorile normale.
- în timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează mijloace contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și apoi periodic. La pacienții la care în timpul tratamentului se constată semne sau simptome sugestive pentru o disfuncție hepatică, trebuie testată funcția hepatică. Pacienții la care se observă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor trebuie ținuti sub observație, până la normalizarea acestor valori. Dacă persistă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor, de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu {NUMELE PRODUSULUI} (vezi pct. 4.8).

{NUMELE PRODUSULUI} trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități considerabile de alcool etilic și/sau la cei cu boli hepatice în antecedente.

Prevenția accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană, care au avut recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor, s-a observat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu placebo. Acest risc crescut s-a observat, în special, la pacienții care la data înrolării în studiu aveau antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar. La pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar în antecedente, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg nu este stabilit, și riscul potențial al unui accident vascular cerebral hemoragic trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Efecte asupra musculaturii scheletice

Atorvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, în situații rare, poate afecta musculatura scheletică și poate determina mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune care poate viața în pericol, caracterizată prin creșteri importante ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care poate duce la insuficiență renală.

Înainte de tratament

Atorvastatina trebuie recomandată cu precauție pacienților cu factori predispozanți de rabdomioliză. Valoarea concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Disfuncție renală
- Hipotiroidism
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat
- Antecedente de boli hepatice și/sau consum excesiv de alcool etilic
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare, în funcție de prezența altor factori predispozanți la rabdomioliză
- Situații în care poate apărea o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, cum sunt interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiune (vezi pct. 4.5) și grupe speciale de pacienți, incluzând subgrupuri genetice (vezi pct. 5.2)

În aceste situații, trebuie evaluate riscurile posibile ale tratamentului comparativ cu beneficiile urmărite, recomandându-se monitorizarea clinică a pacienților.

Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie început.

Determinarea creatin kinazei

Concentrația plasmatică a creatin kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, deoarece astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), determinarea trebuie repetată după 5 până la 7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului

- Pacienții trebuie avertizați să semnaleze prompt durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune musculară, în special dacă aceste simptome sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.
- Dacă aceste simptome apar în cursul tratamentului cu atorvastatină, trebuie determinate valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt;
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt crescute dar $\leq 5 \times$ LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului;
- Dacă simptomele se remit și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK revin la normal, reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament alternativ cu o altă statină trebuie efectuate utilizând dozele minime și cu monitorizare strictă a pacientului;
- tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii clinic semnificative a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK (> 10 x LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdomioliză crește când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitori potenți ai CYP3A4 sau proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). De asemenea, riscul de miopatie poate crește prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, eritromicină, niacină și ezetimibă. Dacă este posibil, se va lua în considerare utilizarea terapiilor alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatina este necesară, beneficiul și riscul unui tratament concomitent trebuie evaluate atent. La pacienții tratați cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, este recomandată inițierea tratamentului cu cea mai mică doză disponibilă de atorvastatină. În plus, în cazul administrării concomitente cu inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de atorvastatină și acid fusidic nu este recomandată, ca urmare întreruperea temporară a administrării de atorvastatină poate fi luată în considerare în timpul terapiei cu acid fusidic (vezi pct. 4.5).

Boala pulmonară interstițială

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială au fost raportate la unele statine, în special în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele prezentate pot include dispnee, tuse nereproductivă și deteriorare a stării generale (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că pacientul a dezvoltat boala pulmonară interstițială, terapia cu statine trebuie întreruptă.

Excipienți

{NUMELE PRODUSULUI} conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor de transport, de exemplu transportorul de captare hepatică OATP1B1. Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatică a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au un potențial de a induce miopatie, cum sunt derivați ai acidului fibric și ezetimibă (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai CYP3A4 determină concentrații plasmatică crescute de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informații specifice mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în

considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi Tabelul 1).

Inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectul amiodaronei sau al verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul sunt cunoscute pentru efectul inhibitor asupra activității CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatină poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Ca urmare, la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1). Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatice de atorvastatină. Din cauza mecanismului de interacțiune dual al rifampicinei (inductor al citocrom P450 3A și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei, deoarece întârzierea utilizării atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a atorvastatinei. Totuși, efectul rifampicinei asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la eficacitate.

Inhibitori ai proteinelor de transport

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică cu privire la eficacitate (vezi Tabelul 1).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric

Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, incluzând rabdmioliză. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru atingerea obiectivului terapeutic și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Ezetimibă

Utilizarea ezetimibei în monoterapie este asociată cu evenimente musculare incluzând rabdmioliză. Ca urmare, riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de ezetimibă cu atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Colestipol

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (cu aproximativ 25%) în cazul utilizării concomitente de colestipol cu {NUMELE PRODUSULUI}. Cu toate acestea, efectele hipolipemice au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și {NUMELE PRODUSULUI}, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

Acid fusidic

Nu au fost realizate studii de interacțiune cu atorvastatină și acid fusidic. Similar altor statine, din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate evenimente musculare, incluzând rabdomioliză, în cazul administrării concomitente de atorvastatină cu acid fusidic. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut. Pacienții trebuie monitorizați strict și poate fi adecvată întreruperea temporară a tratamentului cu atorvastatină.

Efectul atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Digoxină

La administrarea concomitentă de doze repetate de digoxină și 10 mg atorvastatină, concentrația plasmatică la starea de echilibru a digoxinei a avut o ușoară creștere. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă de {NUMELE PRODUSULUI} și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatice de noretindronă și etinilestradiol.

Warfarină

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează un tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină, în doză de 80 mg pe zi, cu warfarină, a determinat o scădere ușoară, de aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină pe parcursul primelor 4 zile de tratament, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Deși au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulante, la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea administrării de atorvastatină și apoi în mod frecvent în perioada de început a tratamentului, pentru a asigura faptul că nu apar modificări semnificative ale timpului de protrombină. După atingerea unui timp de protrombină stabil, monitorizarea timpului de protrombină poate fi realizată la intervalele de timp recomandate în mod obișnuit la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de atorvastatină sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. La pacienții care nu utilizează anticoagulante, tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului cu protrombină.

Tabelul : Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Modificare a ASC ^{&}	Recomandări Clinice [#]
Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 200 mg de două ori pe zi , 8 zile (zilele 14 -21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	↑ 9.4 ori	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, a nu se depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Ciclosporină 5,2 mg/kg și zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile	↑ 8.7 ori	
Lopinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 14 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	↑ 5.9 ori	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 20 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Clarithromicină 500 mg de două ori pe zi , 9 zile	80 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	↑ 4.4 ori	
Saquinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir (300 mg de două ori pe zi de la zilele 5-7, doză crescută până la 400 mg de două ori pe zi în ziua 8), zilele 5-18, 30 minute după administrarea de atorvastatină	40 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	↑ 3.9 ori	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 40 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Darunavir 300 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 9 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	↑ 3.3 ori	
Itraconazol 200 mg o dată pe zi , 4 zile	40 mg, doză unică	↑ 3.3 ori	
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	↑ 2.5 ori	
Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	↑ 2.3 ori	
Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 28 zile	↑ 1.7 ori [^]	
Suc de grepfrut, 240 ml o dată pe zi *	40 mg, doză unică	↑ 37%	Nu este recomandată administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină..
Diltiazem 240 mg o dată pe zi, 28 de zile	40 mg, doză unică	↑ 51%	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	↑ 33%^	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	↑ 18%	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg de patru ori pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni	↓ mai puțin de 1%^	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml de patru ori pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni	↓ 35%^	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	↓ 41%	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 7 zile (administrare în același timp)	40 mg, doză unică	↑ 30%	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de rifampicină și atorvastatină sub monitorizare clinică
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	↑ 35%	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg o dată pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	↑ 3%	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți.

& Datele exprimate ca modificare de x-ori reprezintă raportul simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării atorvastatinei în monoterapie (de exemplu 1-ori = nicio modificare). Datele exprimate ca modificări procentuale (%) reprezintă diferența procentuală (%) relativă comparativ cu administrarea de atorvastatină în monoterapie (de exemplu 0% = nicio modificare)

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru relevanța clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și determină creșterea concentrațiilor plasmatiche ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a determinat o descreștere a ASC a metabolitului orto-hidroxilic activ cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile) au determinat creșterea de 2,5 ori a ASC a atorvastatinei și a ASC a componentelor active (atorvastatină și metaboliți).

^ Activitatea echivalentă atorvastatinei totale

Creșterea este indicată prin “↑”, descreșterea prin “↓”

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament coadministrat		
	Medicament/Doză (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandări Clinice
80 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, 20 de zile	↑ 15%	Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile	Contraceptiv oral o dată pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiolul 35 μg	↑ 28% ↑ 19%	Fără recomandări specifice.
80 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg doză unică	↑ 3%	Fără recomandări specifice.

& Datele exprimate ca modificări procentuale (%) reprezintă diferența procentuală (%) comparativ cu administrarea atorvastatinei în monoterapie (de exemplu 0% = nicio modificare)

* Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

Creșterea este indicată prin “↑”, descreșterea prin “↓”

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe parcursul tratamentului femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție adecvate (vezi pct. 4.3).

Sarcina

{NUMELE PRODUSULUI} este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Siguranța administrării la gravide nu a fost determinată. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la gravide. Au fost înregistrate raportări rare de anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină în timpul sarcinii poate reduce valorile fetale ale mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și astfel întreruperea de rutină a medicamentelor hipolipemiente pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Ca urmare a acestor considerente, {NUMELE PRODUSULUI} nu trebuie utilizat la gravide, femeile care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu {NUMELE PRODUSULUI} trebuie întrerupt în timpul sarcinii sau până la confirmarea faptului că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliți săi se excretă în laptele uman. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave, femeile care utilizează {NUMELE PRODUSULUI} nu trebuie să își alăpteze sugarii (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În studii efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

{NUMELE PRODUSULUI} are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Conform datelor provenite dintr-un studiu clinic cu atorvastatină, controlat placebo, care a inclus 16066 pacienți (8755 tratați cu {NUMELE PRODUSULUI} comparativ cu 7311 la care s-a administrat placebo) tratați pe o perioadă medie de 53 săptămâni, 5,2% dintre pacienții tratați cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Pe baza datelor din studiile clinice și din experiența extinsă de după punerea pe piață au fost observate următoarele reacții adverse la {NUMELE PRODUSULUI}, prezentate în lista de mai jos.

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse a fost făcută utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$).

Infecții și infestări

Frecvente: nasofaringită.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții alergice.

Foarte rare: anafilaxie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperglicemie.

Mai puțin frecvente: hipoglicemie, creștere în greutate, anorexie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: coșmaruri, insomnie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețeli, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, amnezie.

Rare: neuropatie periferică.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată.

Rare: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus.

Foarte rare: pierderea auzului.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dureri faringo-laringiene, epistaxis.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, flatulență, dispepsie, greață, diaree.

Mai puțin frecvente: vărsături, dureri la nivelul etajelor abdominale superior și inferior, eructații, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: colestază.

Foarte rare: insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie.

Rare: angioedem, dermatită buloasă, incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie, artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare, tumefieri articulare, durere lombară.

Mai puțin frecvente: dureri cervicale, oboseală musculară.

Rare: miopatie, miozită, rabdomioliză, tendonopatie, agravată uneori prin ruptură de tendon.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: stare generală de rău, astenie, durere toracică, edem periferic, fatigabilitate, febră.

Investigații diagnostice

Frecvente: valori anormale ale testelor funcției hepatice, concentrații plasmatice crescute ale creatin kinazei.

Mai puțin frecvente: test pozitiv pentru prezența leucocitelor în urină

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții cărora li s-a administrat {NUMELE PRODUSULUI} au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. De obicei, acestea au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșteri semnificative clinic (>3 ori limita superioară a valorilor normale) ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat {{NUMELE PRODUSULUI}}. Aceste creșteri au fost dependente de doză și au fost reversibile la toți pacienții.

În cadrul studiilor clinice, similar altor inhibitori de HMG-CoA-reductază, la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat {NUMELE PRODUSULUI} a apărut creșterea de 3 ori mai mare față de limita superioară a valorilor normale a concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK). La 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat {NUMELE PRODUSULUI}, creșterea a fost de peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale.
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4)

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în cazul supradozajului cu {NUMELE PRODUSULUI}. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere a

funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK. Datorită legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmaticice, nu este de așteptat ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: hipocolesterolemiant și hipotriglicerolemiant, inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, codul ATC: C10AA05.

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv, al HMG-CoA-reductazei, enzimă care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului. În ficat, trigliceridele și colesterolul sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și eliberate în plasmă, pentru a fi distribuite în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) rezultă din VLDL și sunt apoi catabolizate, în principal, prin intermediul receptorilor cu înaltă afinitate pentru LDL (receptor LDL).

Atorvastatina scade concentrația de colesterol și lipoproteine din plasmă prin inhibarea HMG-CoA-reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și mărește numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea și catabolizarea LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul particulelor de LDL. Atorvastatina produce o creștere marcată și continuă a activității receptorilor LDL, cuplată cu o modificare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficientă în scăderea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la medicamente hipolipemiente.

În studiile efectuate cu doze diferite, atorvastatina a redus concentrația plasmatică a colesterolului total (30%-46%), LDL-colesterolului (41%-61%), apolipoproteinei B (34%-50%) și trigliceridelor (14%-33%) și a determinat creșteri variabile ale concentrațiilor plasmaticice ale HDL colesterolului și apolipoproteinei A₁. Aceste rezultate sunt concludente la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-ereditare de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, incluzând pacienții cu diabet zaharat non-insulindependent.

S-a demonstrat că scăderea valorilor C-total, LDL-C și apolipoproteinei B reduce riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a mortalității cardiovasculare.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu deschis, multicentric, de tip "compassionate use", cu o durată de 8 săptămâni și cu o fază de extensie opțională cu o durată variabilă, au fost înrolați 335 de pacienți, dintre care 89 au fost identificați ca fiind pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 de pacienți scăderea medie procentuală a LDL-C a fost de 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Ateroscleroză

În studiul REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering), efectul hipolipemiant marcat al atorvastatinei 80 mg și efectul hipolipemiant standard al pravastatinei 40 mg asupra aterosclerozei coronariene, au fost evaluate prin ultrasonografie intravasculară (USIV), în cursul angiografiei, la pacienții cu coronaropatie. În acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric și controlat, USIV a fost realizată la momentul inițial și la 18 luni de tratament la 502 pacienți. În grupul cu atorvastatină (n=253) ateroscleroza nu a progresat.

Modificarea procentuală mediană față de momentul inițial al volumului total al ateromului (criteriul principal al studiului) a fost de -0,4% (p=0,98) pentru grupul de tratament cu atorvastatină și +2,7% (p=0,001) pentru grupul de tratament cu pravastatină (n=249). La compararea cu pravastatina, efectele atorvastatinei au fost diferite statistic semnificativ (p=0,02). Efectul terapiei hipolipemiante intensive asupra criteriilor de evaluare cardiovasculare (de exemplu, necesitatea revascularizării, infarct miocardic non-letal, deces de cauză coronariană) nu a fost investigat în acest studiu.

În grupul de tratament cu atorvastatină, LDL-colesterol a fost redus la o valoare medie de 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) comparativ cu valoarea de 3,98 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) de la momentul inițial, iar în cazul grupului de tratament cu pravastatină, LDL-colesterol a fost redus la o valoare medie de 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) comparativ cu 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) la momentul inițial (p<0,0001). De asemenea, atorvastatina a redus semnificativ valoarea medie a concentrației plasmatice a colesterolului total cu 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), valoarea medie a concentrației plasmatice a trigliceridelor cu 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) și valoarea medie a concentrației plasmatice a apolipoproteinei B cu 39,1% (pravastatina: -22%, p<0,0001). Atorvastatina a dus la creșterea medie a concentrației plasmatice a HDL-colesterolului cu 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). În cazul grupului de tratament cu atorvastatină a fost înregistrată o reducere medie de 36,4% a concentrației plasmatice a proteinei C reactive, comparativ cu 5,2% în cazul grupului de tratament cu pravastatină (p<0,0001).

Rezultatele studiului au fost obținute cu doza de 80 mg. Prin urmare, acestea nu pot fi extrapolate dozelor mai mici.

Siguranța și tolerabilitatea tratamentului au fost comparabile la cele două grupuri.

Efectul terapiei hipolipemiante intense asupra criteriilor principale de evaluare cardiovasculare nu a fost investigat în acest studiu. Astfel, semnificația clinică a acestor rezultate de ansamblu cu privire la prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare este necunoscută.

Sindromul coronarian acut

În studiul MIRACL, doza de atorvastatina 80 mg pe zi a fost evaluată la 3086 pacienți (atorvastatină n=1538; placebo n=1548) cu sindrom coronarian acut (IM fără undă-Q sau angină pectorală instabilă). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute după internarea în spital și a durat o perioadă de 16 săptămâni. Tratamentul cu atorvastatină 80 mg pe zi a crescut intervalul de timp până la apariția criteriului de evaluare principal combinat, definit ca deces de orice cauză, IM non-letal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu dovadă de ischemie miocardică care a necesitat spitalizare, indicând o reducere a riscului de 16% (p=0,048). Aceasta s-a datorat, în principal, unei reduceri cu 26% a respitalizării pentru angină pectorală cu dovadă de ischemie miocardică (p=0,018). Celelalte criterii de evaluare secundare nu au atins semnificație statistică în mod separat (global: placebo: 22,2%, atorvastatină 22,4%).

Profilul de siguranță al atorvastatinei în cadrul studiului MIRACL a fost în concordanță cu ceea ce este descris la punctul 4.8.

Prevenția bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene letale și non-letale a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, Brațul de Scădere a Lipidelor din Studiul Anglo-Scandinav al Obiectivelor Finale Cardiace (ASCOT-LLA-the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Pacienții au fost hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, fără infarct miocardic anterior sau tratament antianginos și cu valori ale colesterolului total ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin 3 factori de risc cardiovascular pre-definiți: sex masculin, vârsta ≥55 de ani, fumat, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană la o rudă de gradul întâi, valori ale raportului colesterol total: HDL-colesterol >6, boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment

cerebrovascular în antecedente, anormalități ECG specifice, proteinurie/albuminurie. S-a estimat că nu toți pacienții incluși au avut un grad de risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (schemă de administrare bazată fie pe amlodipină, fie pe atenolol) și li s-a administrat fie atorvastatină 10 mg zilnic (n=5168), fie placebo (n=5137).

Efectul de reducere a riscului relativ și absolut cu atorvastatină a fost următorul:

Eveniment	Reducerea riscului relativ (%)	Numărul de evenimente (atorvastatină comparativ cu placebo)	Reducerea riscului absolut (%) ¹	Valoarea p
BC letală plus IM non-letal	36%	100 comparativ cu 154	1,1%	0,0005
Totalul evenimentelor cardiovasculare și al procedurilor de revascularizare	20%	389 comparativ cu 483	1,9%	0,0008
Totalul evenimentelor coronariene	29%	178 comparativ cu 247	1,4%	0,0006

¹ Pe baza diferențelor în rata brută a evenimentelor apărute într-o durată mediană de urmărire de 3,3 ani.

BC= boală coronariană; IM= infarct miocardic.

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ (185 comparativ cu 212 evenimente, p=0,17 respectiv 74 comparativ cu 82 evenimente, p=0,51). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă (81% bărbați, 19% femei), un efect benefic al atorvastatinei a fost observat la bărbați, dar nu a putut fi stabilit și la femei, posibil datorită frecvenței mici de evenimente în subgrupul de sex feminin. Mortalitatea globală și cardiovasculară au fost numeric mai mari la pacienții de sex feminin (38 comparativ cu 30 respectiv 17 comparativ cu 12), dar acestea nu au fost semnificative statistic. A existat o interacțiune semnificativă a tratamentului în funcție de tratamentul antihipertensiv de bază. Criteriul de evaluare principal (BC letală plus IM non-letal) a fost semnificativ redus de către atorvastatină la pacienții tratați cu amlodipină (RR 0,47 (0,32-0,69) p=0,00008), dar nu și la cei tratați cu atenolol (RR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale și non-letale a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu randomizat, dublu orb, multicentric, controlat cu placebo, Studiul Colaborativ cu Atorvastatină în Diabetul zaharat (CARDS-the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40-75 ani, fără antecedente de boala cardiovasculară și cu LDL-colesterol ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) și trigliceride ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, actualmente fumători, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienții au fost tratați cu atorvastatină 10 mg zilnic (n=1428) sau li s-a administrat placebo (n=1410) pentru o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

Efectul de reducere a riscului relativ și absolut cu atorvastatină a fost următorul:

Eveniment	Reducerea riscului relativ (%)	Numărul de evenimente (atorvastatină față de placebo)	Reducerea riscului absolut (%) ¹	Valoarea p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal și non-letal, IM silențios, deces prin BC acută, angină instabilă, BAC, ACTP, revascularizare, accident vascular cerebral)	37%	83 comparativ cu 127	3,2%	0,0010
IM (IMA letal și non-letal, IM silențios)	42%	38 comparativ cu 64	1,9%	0,0070
Accident vascular cerebral (letal și non-letal)	48%	21 comparativ cu 39	1,3%	0,0163

¹ Pe baza diferențelor în rata brută a evenimentelor care au apărut într-o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

IMA= infarct miocardic acut, BAC=bypass aorto-coronarian; BC= boală coronariană
IM=infarct miocardic; ACTP= angioplastie coronariană transluminală percutanată.

Nu există dovada unei diferențe în efectul tratamentului în funcție de sexul pacientului, vârstă sau valoarea inițială a LDL-colesterolului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește rata mortalității (82 de decese în grupul placebo comparativ cu 61 decese în grupul de tratament cu atorvastatină, p=0,0592).

Accident vascular cerebral recurent

În studiul SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), efectul administrării dozei de atorvastatină 80 mg o dată pe zi sau placebo a fost evaluat la 4731 pacienți care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor (AIT) în ultimele 6 luni și care nu aveau antecedente de boală coronariană (BC). Pacienții au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârsta între 21 – 92 de ani (63 de ani media de vârstă) și aveau o valoare inițială medie a LDL colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a LDL-colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) în timpul tratamentului cu atorvastatină și de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul administrării placebo. Durată mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare principal de accident vascular cerebral letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; 95% ÎÎ, 0,72 – 1,00; p=0,05 sau 0,84; 95% ÎÎ, 0,71 – 0,99; p = 0,03 după ajustarea factorilor inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză post-hoc, doza de atorvastatină 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% comparativ cu 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% comparativ cu 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- La pacienții care au intrat în studiu având un accident vascular cerebral hemoragic în antecedente, riscul accidentului vascular cerebral hemoragic a fost crescut (7/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 4,06; 95% ÎI, 0,84 – 19,57) și riscul pentru accidentul vascular cerebral ischemic a fost similar pentru ambele grupuri (3/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 1,64; 95% ÎI, 0,27 – 9,82).
- Riscul unui accident vascular cerebral hemoragic a fost crescut la pacienții care prezentaseră anterior intrării în studiu un infarct cerebral lacunar (20/708 pentru atorvastatină comparativ cu 4/701 pentru placebo; RR 4,99; 95% ÎI, 1,71 – 14,61), dar a scăzut riscul de accident vascular cerebral ischemic la acești pacienți (79/708 pentru atorvastatină comparativ cu 102/701 pentru placebo; RR 0,76; 95% ÎI, 0,57 – 1,02). Este posibil ca riscul net al unui accident vascular cerebral să crească la pacienții cu infarct cerebral lacunar în antecedente și care au fost tratați cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea de toate cauzele a fost de 15,6% (7/45) pentru atorvastatină comparativ cu 10,4% (5/48) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 10,9% (77/708) pentru atorvastatină comparativ cu 9,1% (64/701) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu infarct cerebral lacunar în antecedente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, atorvastatina este absorbită rapid, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) fiind atinsă în decurs de 1 până la 2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea orală, comprimatele filmate de atorvastatină au o biodisponibilitate de 95 până la 99%, comparativ cu soluțiile orale. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul de distribuție mediu al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în procent de minimum 98% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Aparte de alte căi metabolice, acești produși sunt apoi metabolizați prin glucuronoconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Atorvastatina este eliminată, în principal, prin bilă după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, atorvastatina nu pare a fi supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: la persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți: nu sunt disponibile date farmacocinetice privind utilizarea la copii și adolescenți.

Sex: concentrațiile atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei (valori cu aproximativ 20% mai mari pentru C_{max} și cu 10% mai mici pentru ASC) comparativ cu bărbații. Aceste diferențe nu au semnificație clinică. Nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra lipidelor, la bărbați și femei.

Insuficiența renală: afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

Insuficiența hepatică: concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt crescute marcat (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu boli hepatice cronice generate de alcoolism (clasa B în clasificarea Child-Pugh).

Polimorfism SLOC1B1: captarea hepatică a inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLOC1B1, există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rbdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genelor care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) la atorvastatină de 2,4 ori mai mare decât la persoanele fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți, este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Consecințele posibile asupra eficacității sunt necunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie de 4 teste *in vitro* și o determinare *in vivo*, atorvastatina nu a manifestat potențial mutagen și clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la șobolani dar, la șoareci, doze crescute (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenome hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Conform dovezilor din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii de HMG-CoA pot afecta dezvoltarea embrionilor și fetoșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; totuși, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea post natală a fost redusă, pe parcursul expunerii femelelor la doze crescute de atorvastatină. A fost dovedit transferul placentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. La om, nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi se excretă în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETARE ȘI PROSPECT

ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE
ETICHETA AMBALAJULUI DE UZ SPITALICESC**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Atorvastatină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[A se completa la nivel național]

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Atorvastatină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

{Pentru blisterele cu 7 comprimate – abrevierile zilele săptămânii pot fi tipărite pe folie pentru fiecare comprimat, de exemplu: LU, MA, MI, JO, VI, SB, DU}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ FLACON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Atorvastatină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[A se completa la nivel național]

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 20 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg comprimate filmate
LIPITOR și denumirile asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Atorvastatină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este {NUMELE PRODUSULUI} și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați {NUMELE PRODUSULUI}
3. Cum să luați {NUMELE PRODUSULUI}
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează {NUMELE PRODUSULUI}
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE {NUMELE PRODUSULUI} ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

{NUMELE PRODUSULUI} face parte din grupa medicamentelor cunoscute sub denumirea de statine, care acționează prin reglarea lipidelor (grăsimilor) din organism.

{NUMELE PRODUSULUI} este utilizat pentru scăderea concentrației de colesterol și trigliceride din sânge, atunci când regimul alimentar și schimbarea modului de viață au eșuat. Dacă aveți un risc crescut de boală cardiacă, {NUMELE PRODUSULUI} poate fi utilizat pentru a reduce acest risc, chiar dacă valoarea colesterolului dumneavoastră este normală. În timpul tratamentului trebuie continuată o dietă standard de reducere a colesterolului.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI {NUMELE PRODUSULUI}

Nu luați {NUMELE PRODUSULUI}

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la {NUMELE PRODUSULUI} sau la orice medicamente similare utilizate pentru reducerea lipidelor din sânge sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului – vezi pct. 6 pentru detalii.
- dacă aveți sau ați avut vreodată de boli de ficat.
- dacă ați avut teste sanguine hepatice anormale inexplicabil.
- dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați o metodă de contracepție eficace.
- dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă.
- dacă alăptați.

Aveți grijă deosebită când luați {NUMELE PRODUSULUI}

Următoarele constituie motive pentru care {NUMELE PRODUSULUI} este posibil să nu fie indicat pentru dumneavoastră:

- dacă ați avut un atac cerebral vascular cu sângerări la nivelul creierului sau dacă aveți mici pungi de lichid la nivelul creierului din cauza unor atacuri cerebrale vasculare precedente.
- dacă aveți probleme ale rinichilor
- dacă aveți glanda tiroidă mai puțin activă (hipotiroidism)
- dacă ați avut dureri musculare repetate sau inexplicabile sau antecedente personale sau familiale de tulburări musculare
- dacă ați avut tulburări musculare în timpul tratamentului cu alte medicamente care scad colesterolul (de exemplu, alte statine sau fibrați)
- dacă consumați regulat cantități mari de alcool etilic
- dacă aveți antecedente de boală a ficatului
- dacă aveți vârsta peste 70 de ani.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua {NUMELE PRODUSULUI}

- dacă aveți insuficiență respiratorie severă.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va face analize ale sângelui înainte și posibil în timpul tratamentului cu {NUMELE PRODUSULUI}, pentru a prevedea riscul de a prezenta reacții adverse musculare. Riscul de apariție a reacțiilor adverse musculare, de exemplu, rabdomioliza, este cunoscut a fi crescut atunci când anumite medicamente sunt luate în același timp (vezi pct 2 “Folosirea altor medicamente”)

Folosirea altor medicamente

Există anumite medicamente care pot modifica efectul {NUMELE PRODUSULUI} sau efectele lor pot fi modificate de către {NUMELE PRODUSULUI}. Acest tip de interacțiune poate face ca unul dintre medicamente sau ambele medicamente să fie mai puțin eficiente. Alternativ, poate crește riscul sau severitatea reacțiilor adverse, incluzând afectarea musculară importantă denumită rabdomioliză, descrisă la punctul 4:

- Medicamente utilizate pentru a schimba modul în care lucrează sistemul vostru imunitar, de exemplu, ciclosporina
- Anumite antibiotice sau medicamente antifungice, de exemplu, eritromicină, claritromicină, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, rifampicină, acid fusidic.
- Alte medicamente care reglează valorile lipidelor, de exemplu, gemfibrozil, alți fibrați, colestipol.
- Anumite blocante ale canalelor de calciu, utilizate pentru tratamentul anginei pectorale sau tensiunii arteriale mari, de exemplu, amlodipină; dilitiazem, medicamente care vă reglează ritmul inimii, de exemplu, digoxină, verapamil, amiodaronă.
- Medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV, de exemplu, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.
- Alte medicamente cunoscute a interacționa cu {NUMELE PRODUSULUI}, incluzând ezetimibă (care reduce colesterolul), warfarină (care reduce coagularea sângelui), contraceptivele orale, stiripentol (un anticonvulsivant pentru tratamentul epilepsiei), cimetidină (utilizat pentru arsuri în capul pieptului și ulcere peptice), fenazonă (un calmant al durerii) și antiacide (medicamente pentru indigestie, care conțin aluminiu sau magneziu).
- Medicamente eliberate fără prescripție medicală: sunătoare.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, chiar și cele eliberate fără prescripție medicală.

Folosirea {NUMELE PRODUSULUI} cu alimente sau lichide

Pentru instrucțiuni privind utilizarea {NUMELE PRODUSULUI}, vezi pct. 3. Vă rugăm să luați în considerare următoarele:

Sucul de grepfrut

Nu consumați mai mult de unul sau două pahare mici de suc de grepfrut pe zi, deoarece cantitățile mari de suc de grepfrut pot modifica efectele {NUMELE PRODUSULUI}.

Alcool etilic

Evitați să consumați prea mult alcool etilic în timp ce luați acest medicament. Pentru detalii, vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită când luați {NUMELE PRODUSULUI}”.

Sarcina și alăptare

Nu luați {NUMELE PRODUSULUI} dacă sunteți gravidă sau dacă vreți să rămâneți gravidă. Nu luați {NUMELE PRODUSULUI} dacă vă aflați în perioada fertilă decât dacă utilizați metode de contracepție eficiente.

Nu luați {NUMELE PRODUSULUI} dacă alăptați.

Până în prezent, nu s-a dovedit siguranța utilizării {NUMELE PRODUSULUI} în timpul sarcinii și alăptării.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În mod normal, acest medicament nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, nu conduceți vehicule dacă acest medicament vă afectează capacitatea de a conduce. Nu utilizați niciun fel de unelte sau mașini dacă abilitatea de a le folosi vă este afectată de către acest medicament.

Informații importante privind unele componente ale {NUMELE PRODUSULUI}

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI {NUMELE PRODUSULUI}

Înainte de începerea tratamentului, medicul vă va recomanda o dietă cu conținut scăzut în colesterol, pe care trebuie să o mențineți și în timpul terapiei cu {NUMELE PRODUSULUI}.

Doza uzuală de început pentru {NUMELE PRODUSULUI} este de 10 mg o dată pe zi. Această doză poate fi crescută de către medicul dumneavoastră, dacă este cazul, până când se ajunge la doza care vă este necesară. Medicul dumneavoastră va modifica doza la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Doza maximă de {NUMELE PRODUSULUI} este de 80 mg o dată pe zi.

Comprimatele de {NUMELE PRODUSULUI} trebuie înghițite întregi cu apă, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Cu toate acestea, încercați să luați comprimatele în același moment al zilei.

Luați întotdeauna {NUMELE PRODUSULUI} exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Durata tratamentului cu {NUMELE PRODUSULUI} este determinată de către medicul dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți impresia că efectul {NUMELE PRODUSULUI} este prea puternic sau prea slab.

Dacă luați mai mult {NUMELE PRODUSULUI} decât ar trebui

Dacă luați în mod accidental mai multe comprimate de {NUMELE PRODUSULUI} (mai mult decât doza zilnică obișnuită), adresați-vă medicului dumneavoastră sau departamentului de urgențe al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați {NUMELE PRODUSULUI}

Dacă uitați să luați o doză, luați următoarea doză programată, la momentul corect. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați {NUMELE PRODUSULUI}

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament sau dacă doriți să întrerupeți tratamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, {NUMELE PRODUSULUI} poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, încetați să luați comprimatele și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la departamentul de urgențe al celui mai apropiat spital.

Rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000:

- Reacții alergice grave care determină umflarea feței, limbii și gâtului și care pot determina dificultăți mari la respirație
- Boală gravă însoțită de descuamarea și umflarea pielii, formarea de vezicule la nivelul pielii, gurii, ochilor, organelor genitale și febră. Erupție trecătoare pe piele sub formă de pete roz-roșii, în mod special la nivelul palmelor și mâinilor sau tălpilor picioarelor, pete care se pot transforma în vezicule.
- Slăbiciune, sensibilitate sau durere musculară și, în mod special, dacă în același timp aveți o stare de rău sau aveți febră. Acestea pot să apară ca urmare a unei distrugerii musculare anormale, care vă poate pune viața în pericol și care poate determina probleme ale rinichilor.

Foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000:

- Dacă prezentați tulburări legate de sângerare sau vânătași neobișnuite sau neașteptate. Acestea pot fi sugestive pentru o tulburare a ficatului. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse posibile la {NUMELE PRODUSULUI}

Reacțiile adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatorii din 100) includ:

- inflamație a căilor nazale, durere în gât, sângerare nazală
- reacții alergice
- creștere a valorilor concentrațiilor zahărului din sânge (dacă aveți diabet zaharat, trebuie să continuați urmărirea atentă a valorilor concentrațiilor de zahăr din sânge), creștere a concentrației creatin kinazei în sânge.
- durere de cap
- greață, constipație, flatulență, indigestie, diaree
- durere articulară, durere musculară și durere de spate
- testele de sânge pot să arate funcționare anormală a ficatului

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (care afectează 1 până la 10 utilizatorii din 1000) includ:

- anorexie (pierdere a poftei de mâncare), creștere în greutate, scădere a valorilor concentrațiilor de zahăr din sânge (dacă aveți diabet zaharat, trebuie să continuați urmărirea atentă a valorilor concentrațiilor de zahăr din sânge)
- coșmaruri, insomnie
- amețeli, amorțeli sau furnicăături la nivelul degetelor de la mâini sau picioare, reducere a sensibilității la atingere sau la durere, modificări ale gustului, pierdere a memoriei
- vedere încețoșată
- țiuitori în urechi și/sau cap
- vărsături, eructații, durere la nivelul abdomenului superior și inferior, pancreatită (inflamație a pancreasului care determină durere la nivelul stomacului)
- hepatită (inflamație a ficatului)
- erupție trecătoare pe piele, erupție sau mâncărime la nivelul pielii, urticarie, cădere în exces a părului
- dureri la nivelul gâtului, oboseală musculară
- oboseală, senzație de rău, slăbiciune, durere în piept, umflare în special la nivelul gleznelor (edem), temperatură crescută
- teste de urină pozitive pentru prezența celulelor albe

Reacțiile adverse rare (care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000) includ:

- tulburări de vedere
- sângerare sau vânătăi neașteptate
- coleastă (îngălbenire a pielii sau a albului ochilor)
- rupturi ale tendoanelor

Reacțiile adverse foarte rare (care afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000) includ:

- o reacție alergică – simptomele pot include respirație șuierătoare bruscă, durere sau apăsare în piept, umflare a pleoapelor, feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultate la respirație, colaps
- pierdere a auzului
- ginecomastie (creștere a sânilor la bărbați și femei)

Reacții adverse posibile, raportate la unele statine (medicamente de același tip):

- Tulburări sexuale;
- Depresie;
- Probleme de respirație, incluzând tuse persistentă și/sau scurtare a respirației sau febră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ {NUMELE PRODUSULUI}

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Nu utilizați {NUMELE PRODUSULUI} după data de expirare {EXP} înscrisă pe flacon și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a respectivei luni.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține {NUMELE PRODUSULUI}

– Substanța activă este atorvastatina.

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

– Celelalte componente ale {NUMELE PRODUSULUI} sunt:

[A se completa la nivel național]

Cum arată {NUMELE PRODUSULUI} și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria, Bulgaria, Republica Cehă, Estonia, Germania, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Polonia, România, Republica Slovacia, Slovenia	Sortis
Belgia, Cipru, Finlanda, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Malta, Olanda, Norvegia, Suedia, Marea Britanie	Lipitor
Danemarca, Grecia, Islanda, Portugalia, Spania	Zarator
Finlanda	Orbeos
Franța	Tahor
Germania	Atorvastatin Pfizer, Lipimar
Grecia	Edovin
Ungaria	Obradon
Italia	Torvast, Totalip, Xarator
Portugalia	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spania	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]