

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je različica, ki je v veljavi v času sprejema odločbe Komisije.

Po odločbi Komisije bodo pristojni organi v državah članicah skupaj z referenčno državo članico v skladu z zahtevami posodobili podatke o zdravilu. Tako ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodilo za uporabo morda ne odražajo trenutnega besedila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek 1) 10 mg filmsko obložene tablete

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek 1) 20 mg filmsko obložene tablete

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek 1) 40 mg filmsko obložene tablete

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek 1) 80 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Pomožne snovi:

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo {(Lastniško) ime} je indicirano kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola (celotni-H), holesterola LDL (LDL-H), apolipoproteina B in trigliceridov pri odraslih, mladostnikih in otrocih starejših od 10 let s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

Zdravilo {(Lastniško) ime} je indicirano tudi za znižanje zvišanega celotnega-H in LDL-H pri odraslih s homozigotno obliko familiarne hiperholesterolemije kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov pri bolnikih, za katere so ocenili, da pri njih obstaja visoko tveganje za prvi srčnožilni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k obvladovanju ostalih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom {(Lastniško) ime} je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom {(Lastniško) ime}.

Odmerek je treba določiti posamezno glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv.

Običajni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagajati v presledku 4 tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg enkrat na dan.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

Pri večini bolnikov se stanje uredi z 10 mg zdravila {(Lastniško) ime} enkrat na dan. Terapevtski odziv je opazen že v 2 tednih, največji odziv pa se ponavadi pokaže v 4 tednih. Odziv se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

Zdravljenje je treba začeti z 10 mg zdravila {(Lastniško) ime} na dan. Odmere je treba določiti posamezno in jih prilagajati vsake 4 tedne, do odmerka 40 mg na dan. Potem je mogoče bodisi zvečati odmerek do največ 80 mg na dan bodisi atorvastatin v odmerku 40 mg uporabiti v kombinaciji z adsorbentom žolčnih kislin.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Na voljo je le malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Odmerek atorvastatina pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo je od 10 do 80 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Atorvastatin je treba pri teh bolnikih uporabiti ali kot dodatek drugim načinom terapevtskega zniževanja lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšni načini niso na voljo.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V preskušanih primarne preventive je bil uporabljen odmerek 10 mg/dan. Za doseganje ravni holesterola LDL, kakršne priporočajo trenutne smernice, bodo morda potrebni višji odmerki.

Ledvično okvara

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba zdravilo {(Lastniško) ime} uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo {(Lastniško) ime} je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših

Pri bolnikih, starejših od 70 let, sta učinkovitost in varnost zdravila v priporočenih odmerkih podobna kot pri splošni populaciji.

Pediatrična uporaba

Otroke mora zdraviti specialist.

Izkušnje z uporabo pri otrocih so omejene na maloštevilne bolnike (stare od 4 do 17 let) s hudimi dislipidemijami, npr. s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Priporočeni začetni odmerek pri tej populaciji je 10 mg atorvastatina na dan. Odmerek je mogoče glede na odziv in prenašanje zvečati do 80 mg na dan. Podatkov o varnosti za otrokov razvoj ni.

Način uporabe

Zdravilo {(Lastniško) ime} je uporabljati peroralno. Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo {(Lastniško) ime} je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjanim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM)
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati med zdravljenjem. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi transaminaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM), traja, je odmerek zdravila {(Lastniško) ime} priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo {(Lastniško) ime} je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo veliko alkohola in/ali imajo anamnezo bolezni jeter.

Študija SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (Coronary Heart Disease - CHD), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktaze, lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo - ta je lahko smrtno nevarna, značilni zanjo pa so izrazito zvišanje vrednosti kreatinin kinaze (CK) (> 10-kratna ZNM) - mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči odpoved ledvic.

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo.

Vrednost CK je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze podedovanih mišičnih bolezni
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.
- v primerih, ko lahko pride do povišanja plazemskega nivoja, kot so medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5).ali posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje.

Če je vrednost CK izhodiščno zelo velika (> 5-kratna ZNM), zdravljenja ne začnemo.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je vrednost CK izhodiščno zelo velika (> 5-kratna ZNM), je treba CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CK. Če je vrednost CK pomembno zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CK ≤ 5-kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CK (> 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so močni zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) ali zaviralci prenašalca (npr.: ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci HIV-proteaze kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, eritromicina, niacina in ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja takšnega sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. Dodatno je v primeru močnih zaviralcev CYP3A4 priporočljiv manjši začetni odmerek atorvastatina in atorvastatina da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atorvastatina in fusidne kisline ni priporočljiva, zato lahko med zdravljenjem s fusidno kislino razmislimo o začasni prekinitvi uporabe atorvastatina (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske boleznj pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med značilnostmi, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

Pomožne snovi

Zdravilo {(Lastniško) ime} vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 in je substrat za prenašalce, n. pr. za prenašalec jetrnega privzema OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalcev, lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij atorvastatina in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki imajo potencial za povzročanje miopatije, denimo derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 povzročajo znatno povečane koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1 in specifične informacije o tem spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (n. pr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je le mogoče, izogibati. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je potrebno razmisliti o znižanju začetnih in najvišjih odmerkov atorvastatina, priporočeno pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte Preglednico 1).

Zmerno močni zaviralci CYP3A4 (n. pr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina (glejte Preglednico 1). Pri uporabi eritromicina v kombinaciji s statini so opazili povečano tveganje za miopatijo. Študij o medsebojnem delovanju zdravil, ki bi ovrednotile učinke amiodarona ali verapamila na atorvastatin, ni. Znano je, da tako amiodaron kot verapamil zavirata delovanje CYP3A4, in tako bi njuna sočasna uporaba z atorvastatinom utegila privedi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zato je, kadar atorvastatin uporabljamo skupaj z zmerno močnimi zaviralci CYP3A4, potrebno razmisliti o nižjem najvišjem odmerku atorvastatina, priporoča pa se tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnika je priporočljivo ustrezno klinično spremljati po začetku dajanja zaviralca ali po prilagoditvi njegovih odmerkov.

CYP3A4 induktorji

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (n. pr. efavirenza, rifampina, šentjanževke) lahko privede do variabilnih zmanjšanj plazemske koncentracije atorvastatina. Zaradi dvojnega mehanizma delovanja rifampina (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje privzema prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) se priporoča sočasna uporaba atorvastatina z rifampinom, saj je, kadar so dajali atorvastatin z zamikom po zaužitju rifampina, prišlo do znatnega zmanjšanja plazemskih koncentracij atorvastatina. Vendar pa je učinek rifampina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih neznan, tako da je potrebno bolnika, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati glede učinkovitosti.

Zaviralci prenašalca

Zaviralci prenašalcev (n. pr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerke in klinično spremljati učinkovitost (glejte Preglednico 1).

Gemfibrozil / derivati fibrinske kisline

Uporaba fibratov brez drugih zdravil je občasno povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, moramo uporabiti najnižji odmerek atorvastatina, ki še doseže terapevtski učinek, takšne bolnike pa je potrebno ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Uporaba ezetimiba brez drugih zdravil je občasno povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.

Holestipol

Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so bile nižje (za približno 25 %), kadar so sočasno z zdravilom {(Lastniško) ime} uporabljali holestipol. Vendar pa je bilo delovanje na lipide pri sočasnem dajanju zdravila {(Lastniško) ime} in holestipola večje, kot kadar so enega ali drugega bolniku dajali samega.

Fusidna kislina

Študij o medsebojnem delovanju atorvastatina in fusidne kisline ni. Kot pri drugih statinih so v okviru izkušenj v času trženja pri sočasnem dajanju atorvastatina in fusidne kisline poročali o neželenih učinkih na mišice, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Bolnike je treba skrbno spremljati in morda bo potrebna začasna prekinitev zdravljenja z atorvastatinom.

Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Digoksin

Pri bolnikih, ki so dobili večkratne odmerke digoksina in 10 mg atorvastatina, so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečale. Bolnike, ki dobivajo digoksin, je potrebno ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno dajanje zdravila {(Lastniško) ime} s peroralnimi kontraceptivi je imelo za posledico povečane plazemske koncentracije noretindrona in etinilestradiola.

Varfarin

V klinični študiji z bolniki, ki so prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je imela sočasna uporaba 80 mg atorvastatina na dan v prvih štirih dneh uporabe za posledico majhno zmanjšanje – približno za 1,7 sekunde – protrombinskega časa; čas se je po 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom povrnil na normalno vrednost. Čeprav je bilo v le izjemno redkih primerih opaženo klinično pomembno antikoagulantno medsebojno delovanje, je potrebno pred začetkom uporabe atorvastatina bolnikom, ki

jemljejo kumarinske antikoagulate, izmeriti protrombinski čas, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v začetnih fazah zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko smo dokumentirali stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v časovnih presledkih, ki so tudi sicer priporočeni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulantami. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali atorvastatin ukinemo, je treba celoten postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z atorvastatinom, vendar pa ne jemljejo antikoagulantov, niso opazili krvavitev ali sprememb protrombinskega časa.

Preglednica 1: medsebojno delovanje sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
Tipranavir 500 mg dvakrat na dan / ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4-krat ↑	V primerih ko je potrebno sočasno odmerjanje z atorvastatinom, odmerek ne sme biti večji kot 10 mg. Priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalni odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7-krat ↑	
Lopinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9-krat ↑	V primerih ko je potrebno sočasno odmerjanje z atorvastatinom, so priporočeni nižji vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 20 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
Klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,4-krat ↑	
Sakvinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir (300 mg dvakrat na dan od dneva 5-7, povečati do 400 mg dvakrat na dan na dan 8), od dneva 5-18, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9-krat ↑	
Darunavir 300 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	3,3-krat ↑	V primerih ko je potrebno sočasno odmerjanje z atorvastatinom, so priporočeni nižji vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki so večji kot 40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
Itrakonazol 200 mg enkrat na dan, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3-krat ↑	
Fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,5-krat ↑	
Fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3-krat ↑	
Nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,7-krat ↑ [^]	Ni posebnega priporočila.
Grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	37 % ↑	Sočasna uporaba velikih količin grenivkega soka in atorvastatina ni priporočena.
Diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	51 % ↑	Po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka diltiazema, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.

Eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	33 % ↑ [^]	Nižji najvišji odmerek in priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	18 % ↑	Ni posebnega priporočila.
Cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	manj kot 1 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
Antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	35 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
Efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	41 % ↓	Ni posebnega priporočila.
Rifampin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	30 % ↑	Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je pri sočasni uporabi atorvastatina z rifampinom priporočeno klinično spremljanje.
Rifampin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkratni odmerek	80 % ↓	
Gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	35 % ↑	Nižji začetni odmerek in priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
Fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Nižji začetni odmerek in priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.

& Podatki so podani kot x-kratna sprememba enostavnega razmerja med sočasno uporabo in uporabo atorvastatina samega (t.j. 1-krat = ni spremembe). Podatki podani v % spremembe predstavljajo % spremembe glede na uporabo samega atorvastatina (t.j. 0 % = ni spremembe); Area Under Curve - AUC.

Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavira CYP3A4 in lahko zviša plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca grenivkinega soka je povzročil tudi 20,4 % zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l v 5 dneh) so povečale AUC atorvastatina 2,5-krat in AUC aktivnosti (atorvastatina in presnovkov).

[^] Skupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina
Povečanje je prikazano kot "↑", zmanjšanje kot "↓"

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg enkrat na dan, 10 dni	Digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni	15 % ↑	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat na dan, 22 dni	Peroralni kontraceptiv enkrat na dan, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinlestradiol 35 µg	28 % ↑ 19 % ↑	Ni posebnega priporočila.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	* Fenazon, 600 mg enkratni odmerek	3 % ↑	Ni posebnega priporočila.

- & Podatki podani v % spremembe predstavljajo % spremembe glede na uporabo samega atorvastatina (t.j. 0 % = ni spremembe).
- * Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Povečanje je prikazano kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Zdravilo {(Lastniško) ime} je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Varnost zdravila med nosečnostjo ni dokazana. Opravljenja ni bila nobena nadzorovana klinična študija nosečnic. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3)

Zdravljenje nosečnic z atorvastatinom lahko plodu zmanjša raven mevalonata, ki je predhodnik biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kronični proces in običajno ima prekinitve zdravljenja z zdravili za zniževanje lipidov med nosečnostjo le malo vpliva na dolgoročno tveganje povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zaradi teh razlogov se zdravilo {(Lastniško) ime} ne sme uporabljati pri nosečnicah, ženskah, ki poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom {(Lastniško) ime} je potrebno v času nosečnosti ali dokler ni potrjeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3) začasno prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 4.3). Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo {(Lastniško) ime}, ne smejo dojeti svojih otrok (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da atorvastatin ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo {(Lastniško) ime} ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Analiza podatkovne baze s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj atorvastatina pri 16066 bolnikih (8755 zdravljenih z zdravilom {(Lastniško) ime} in 7311 s placebom), zdravljenih povprečno 53 tednov, je pokazala, da je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, in 4,0 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Naslednja tabela prikazuje profil neželenih učinkov zdravila {(Lastniško) ime} na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav in obsežnih pomarketinških izkušenj.

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosto: nazofaringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije

Zelo redko: anafilaksija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hiperglikemija

Občasno: hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija

Psihiatrične motnje

Občasno: nočne more, nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol

Občasno: omotica, parestezija, hipestezija, dizgevizija, amnezija

Redko: periferna nevropatija

Očesne bolezni

Občasno: zamegljen vid

Redko: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Zelo redko: izguba sluha

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto: faringo-laringealna bolečina, epistaksa

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska

Občasno: bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, kolcanje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasno: hepatitis

Redko: holestaza

Zelo redko: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasno: urtikarija, kožni izpuščaji, pruritus, alopecija

Redko: angionevrotični edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični krči, oteklost sklepov, bolečine v hrbtu

Občasno: bolečina v vratu, utrujenost mišic

Redko: miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendinopatija, občasno z zapletom pretrganje tetive

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: ginekomastija

Splošne težave

Občasno: slabo počutje, astenija, bolečine v prsih, periferni edemi, utrujenost, pireksija

Preiskave

Pogosto: nenormalen test delovanja jeter, zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi

Občasno: pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG CoA reduktaze tudi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom {(Lastniško) ime}, poročajo o zvišanju serumskih transaminaz. Te spremembe so ponavadi blage in prehodne ter zdravljenja zaradi njih ni treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (> 3-kratna ZNM) serumskih transaminaz se je pojavilo pri 0,8% bolnikov, ki so jemali zdravilo {(Lastniško) ime}. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

Zvišanje kreatin kinaze (CK), ki je presehalo 3-kratno ZNM, se je pojavilo pri 2,5% bolnikov, ki so jemali zdravilo {(Lastniško) ime}, kar je podobno kot v kliničnih raziskavah z drugimi zaviralci HMG CoA reduktaze. Zvišanje nad 10-kratno ZNM se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom {(Lastniško) ime} (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za prevelik odmerek zdravila {(Lastniško) ime} ni. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, kot je potrebno. Narediti je treba laboratorijske preiskave jetrne funkcije in nadzorovati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno zvečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki spreminjajo raven lipidov, zaviralci HMG CoA reduktaze, oznaka ATC: C10AA05

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni zaviralec HMG CoA reduktaze, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetra trigliceride in holesterol vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavre HMG CoA reduktazo, s čimer zavre biosintezo holesterola v jetrih. Zveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem vstopanje LDL v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število LDL delcev v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno zveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih LDL delcev v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V raziskavi odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celotnega-H (za 30-46 %), LDL-H (za 41-61 %), apolipoproteina B (za 34-50 %) in trigliceridov (za 14-33 %) obenem pa različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A1. To velja tako za bolnike s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, kot za tiste z nefamiliarno hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z diabetiki tipa 2.

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V multicentrično 8-tedensko odprto študijo sočutne uporabe z možnim podaljšanim obdobjem variabilne dolžine, je bilo vključenih 355 bolnikov, od teh so pri 89 bolnikih določili, da so oboleli za homozigotno familiarno hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo povprečno zmanjšanje LDL-H za 20 %. Uporabljali so odmerke atorvastatina do 80 mg na dan.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo uporabili preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom (IVUZ) in z njo med angiografijo ocenili učinek intenzivnega nižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega nižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z IVUZ so v tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem kontroliranem kliničnem preskušanju opravili pri 502 bolnikih, in sicer na začetku in po 18 mesecih. V skupini z atorvastatinom (n = 253) ateroskleroza ni napredovala.

Mediani odstotek spremembe celotnega volumna ateroma (ki je bil v študiji primarno merilo) od izhodišča je bil v skupini z atorvastatinom - 0,4% (p = 0,98) in v skupini s pravastatinom + 2,7 % (p = 0,001) (n = 249). Učinki atorvastatina so bili v primerjavi z učinki pravastatina statistično pomembni (p = 0,02). V študiji niso raziskovali učinka intenzivnega nižanja lipidov na srčnožilne opazovane dogodke (tj. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini z atorvastatinom se je holesterol LDL z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znižal na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), v skupini s pravastatinom pa z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) na povprečno 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin je tudi pomembno znižal povprečni celotni holesterol za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), povprečno koncentracijo trigliceridov za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) in povprečni apolipoprotein B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je zvišal povprečni holesterol HDL za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = NZ). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju znižal za 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Rezultate študije so dobili z odmerkom 80 mg, zato jih ni mogoče ekstrapolirati na nižje odmerke.

Kar zadeva varnost in prenašanje obeh zdravil, sta bili skupini primerljivi.

Učinek intenzivnega nižanja lipidov na glavne srčnožilne opazovane dogodke v tej študiji ni bil raziskan. Zato je klinični pomen rezultatov teh preiskav glede na primarno in sekundarno preprečevanje srčnožilnih dogodkov neznan.

Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1.538; placebo n = 1.548) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pektoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg na dan je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pektoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja (p = 0,048). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pektoris z znaki ishemije miokarda (p = 0,018). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

Varnostni profil atorvastatina je bil v študiji MIRACL skladen z navedbami v poglavju 4.8.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so bili hipertenzivni, stari od 40 do 79 let, pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pektoris in so imeli koncentracijo trigliceridov $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčnožilnega tveganja: moški spol, starost ≥ 55 let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol: HDL > 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja visoko tveganje za prvi srčnožilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5.168), bodisi s placebom (n = 5.137).

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (%)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	vrednost p
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
Skupno število srčnožilnih dogodkov in revaskularizacij	20 %	389 v primerjavi s 483	1,9 %	0,0008
Skupno število koronarnih dogodkov	29 %	178 v primerjavi s 247	1,4 %	0,0006

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta; CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.

Celotna umrljivost in srčnožilna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, p=0,17, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, p=0,51). V analizi podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in srčnožilna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega

izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Učinek atorvastatina na srčnožilne bolezni s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom kontroliranim preskušanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevalo bolnike z diabetesom tipa 2, stare od 40 do 75 let, brez anamneze predhodne srčnožilne bolezni ter s koncentracijo holesterola LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ($n = 1.428$), bodisi s placebom ($n = 1.410$); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

dogodek	relativno zmanjšanje tveganja (%)	št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	vrednost p
Pomembni srčnožilni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi koronarne srčne bolezni, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi s 64	1,9 %	0,0070
Možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	48 %	21 v primerjavi s 39	1,3 %	0,0163

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta. AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Opažen je bil ugoden trend glede na stopnjo smrtnosti (82 smrti v skupini s placebom, 61 smrti v skupini z atorvastatinom, $p = 0,0592$).

Ponovna možganska kap

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol LDL je bil 1,9 mmol/l (73 mg/dl) med zdravljenjem z atorvastatinom in 3,3 mmol/l (129 mg/dl) med zdravljenjem s placebom. Mediano spremljanje je trajalo 4,9 leta.

Atorvastatin 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95 % IZ,

0,72–1,00; $p = 0,05$ ali $0,84$; 95 % IZ, 0,71–0,99; $p = 0,03$ po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2.365) in med prejemniki placeba 8,9 % (211/2.366).

Post hoc analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) in povečal incidenco hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 4,06, 95 % IZ, 0,94–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 1,64, 95 % IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in z 4/701 za placebo, razmerje tveganja 4,99, 95 % IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo, razmerje tveganja 0,76, 95 % IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in s placebom 9,1 % (64/701).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) doseže v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet atorvastatina je njegova biološka uporabnost v primerjavi z raztopino od 95 do 99 %. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG CoA reduktazo pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predstemskega očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je ≥ 98 % vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo HMG CoA reduktazo enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na HMG CoA reduktazo v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolcem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je

približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.

Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20 % večja, AUC pa 10 % manjša) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Ledvična insuficienca: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Jetрна insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečana (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

Polimorfizem SLOCIB1: Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLOCIB1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan z 2,4-kratno višjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možne posledice na učinkovitost so neznane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala v naboru 4 testov *in vitro* in 1 preskusu *in vivo*. Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen, vendar pa se je pri visokih odmerkih pri miših (na podlagi $AUC_{(0-24)}$ od 6- do 11-krat višja kot pri najvišjem odmerku za človeka) nastal hepatocelularni adenom pri samcih in hepatocelularni karcinom pri samicah.

Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni imel nobenega vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar so pri odmerkih toksičnih za mater ugotovili toksičnost pri podganah in kuncih. Razvoj pri podganjih mladičih je bil zakasnel, preživetje po rojstvu pa se je zmanjšalo med izpostavljenostjo samic velikim odmerkom atorvastatina. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Koncentracija atorvastatina v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo pri ljudeh v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla
bolnišnično pakiranje

1. IME ZDRAVILA

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

atorvastatin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

[Izpolni država članica]

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJE ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

atorvastatin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]
{Ime}

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

{Za pretisni omot po 7 tablet – okrajšave/kratice dni v tednu so lahko natisnjene na foliji za vsako tableto t.j. PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED}

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

Nalepka na plastenki

1. IME ZDRAVILA

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

[glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

atorvastatin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJE ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 10 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg filmsko obložene tablete
LIPITOR in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg filmsko obložene tablete

(Glejte Dodatek I - izpolni država članica)

atorvastatin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo {(Lastniško) ime} in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {(Lastniško) ime}
3. Kako jemati zdravilo {(Lastniško) ime}
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {(Lastniško) ime}
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO {(LASTNIŠKO) IME} IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo {(Lastniško) ime} sodi v skupino zdravil, imenovano statini, ki so zdravila za uravnavanje ravni maščob v krvi.

Zdravilo {(Lastniško) ime} se uporablja za znižanje zvišane ravni holesterola in trigliceridov v krvi, kadar prehrana z malo maščob in spremembe življenjskega stila niso dovolj učinkovite. Če imate povišano tveganje za srčne bolezni, se lahko zdravilo {(Lastniško) ime} uporablja tudi za zmanjševanje takšnega tveganja, čeprav je raven holesterola v vaši krvi normalna. Med zdravljenjem morate vzdrževati s standardno prehrano za zniževanje ravni holesterola.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {(LASTNIŠKO) IME}

Ne jemljite zdravila {(Lastniško) ime}

- če ste alergični (preobčutljivi) na zdravilo {(Lastniško) ime} ali kakšna podobna zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni maščob v krvi, ali na katerikoli sestavino zdravila - za podrobnosti glejte poglavje 6
- če imate ali ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste kdaj dobili nenormalne izvide krvnih preiskav za spremljanje delovanja jeter, pa vzrok za to ni pojasnjen
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcijske zaščite
- če ste noseči ali če skušate zanositi
- če dojite

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila {(Lastniško) ime}

Zdravilo {(Lastniško) ime} za vas morda ni primerno iz naslednjih razlogov:

- če ste imeli možgansko kap s krvavitvami v možganih ali imate majhne žepke tekočine v možganih zaradi prejšnjih kapi
- če imate težave z ledvicami
- če imate zmanjšano delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)
- če ste imeli ponavljajoče se ali nepojasnjene bolečine v mišicah ter osebno ali družinsko zgodovino težav z mišicami
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami pri zdravljenju z drugimi zdravili za zniževanje ravni maščob v krvi (npr. z drugimi statini ali zdravili, imenovanimi fibrati)
- če redno uživate večje količine alkohola
- če ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste starejši od 70 let

Preden vzamete zdravilo {(Lastniško) ime} , se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom

- če imate hude težave z dihanjem

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik za oceno tveganja za pojav neželenih učinkov, povezanih z mišicami, izvedel preiskave krvi pred zdravljenjem z zdravilom {(Lastniško) ime} in verjetno tudi med njim. Tveganje za neželene učinke, povezane z mišicami (npr. rabdomiolizo), se poveča, če sočasno jemljete nekatera druga zdravila (glejte poglavje 2 "Uporaba drugih zdravil").

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila lahko spremenijo učinek zdravila {(Lastniško) ime} ali pa zdravilo {(Lastniško) ime} vpliva na njihov učinek. Takšno medsebojno delovanje lahko zmanjša učinkovitost enega ali obeh zdravil. Lahko pa tudi poveča tveganje za neželene učinke ali njihovo izrazitost, vključno s hudim propadanjem mišic, rabdomiolizo, ki je opisana v poglavju 4:

- zdravila, ki spremenijo delovanje vašega imunskega sistema, npr. ciklosporin
- nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivicam, npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, rifampicin, vorikonazol, flukonazol, posakonazol, rifampin, fusidna kislina
- druga zdravila za uravnavanje ravni maščob v krvi, npr. gemfibrozil, drugi fibrati, holestipol
- nekatera zdravila iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris (bolečine v prsnem košu) ali zdravljenje visokega krvnega tlaka, npr. amlodipin, diltiazem;
- zdravila, ki uravnavajo vaš srčni ritem, npr. digoksin, verapamil, amiodaron
- zdravila, ki se uporabljajo proti virusu HIV npr. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, itd.
- druga zdravila, ki imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke, so ezetimib (za zniževanje holesterola), varfarin (zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi), peroralni kontraceptivi, stripentol (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije), cimetidin (se uporablja pri zgagi in želodčnih razjedah), fenazon (sredstvo proti bolečinam) ter antacidi (zdravila za zmanjšanje ravni želodčne kisline, ki vsebujejo aluminij ali magnezij)
- zdravila brez recepta: šentjanževka

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila {(Lastniško) ime} skupaj s hrano in pijačo

Za navodila, kako jemati zdravilo {(Lastniško) ime}, glejte poglavje 3. Prosimo, upoštevajte naslednje:

Grenivkin sok

Na dan ne spijte več kot en ali dva majhna kozarca grenivkinega soka, saj lahko le-ta v velikih količinah spremeni učinek zdravila {(Lastniško) ime}.

Alkohol

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju večjih količin alkohola. Za podrobnosti glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime}".

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila {(Lastniško) ime}, če ste noseči ali če skušate zanositi.

Ne jemljite zdravila {(Lastniško) ime}, če obstaja možnost, da zanosite, razen če uporabljate učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Ne jemljite zdravila {(Lastniško) ime}, če dojite.

Varnost uporabe zdravila {(Lastniško) ime} med nosečnostjo in dojenjem še ni bila dokazana.

Preden vzamete katerokoli zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Običajno to zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost, da vozite ali upravljate orodja ali stroje. Vendar pa ne vozite avtomobila ali upravljajte orodij ali strojev, če to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za te dejavnosti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila {(Lastniško) ime}

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {(LASTNIŠKO) IME}

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik predpisal prehrano z nizko vsebnostjo holesterola, ki se je morate držati tudi med zdravljenjem z zdravilom {(Lastniško) ime}.

Običajni začetni odmerek je 10 mg zdravila {(Lastniško) ime} enkrat na dan. Zdravnik vam lahko predpiše višji odmerek, dokler ne boste dobivali odmerka, ki ga potrebujete. Zdravnik bo odmerek prilagajal v presledku štirih tednov ali več. Največji odmerek je 80 mg zdravila {(Lastniško) ime} enkrat na dan.

Tablete zdravila {(Lastniško) ime} morate vzeti cele in z nekaj vode. Vzamete jih lahko ob kateremkoli času, s hrano ali brez nje. Vendar skušajte tableto vzeti vsak dan ob istem času.

Pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Trajanje zdravljenja z zdravilom {(Lastniško) ime} bo določil zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila {(Lastniško) ime} premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {(Lastniško) ime}, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet (več kot znaša vaš običajni dnevni odmerek), se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {(Lastniško) ime}

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek ob predpisanem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo {(Lastniško) ime}

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila ali želite prenehati z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo {(Lastniško) ime} neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če izkusite katerega izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila in nemudoma obvestite svojega zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico na nezgodni oddelek ali oddelek za nujno medicinsko pomoč.

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov):

- Huda alergijska reakcija, ki povzroči oteklost obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju.
- Huda bolezen z močnim luščenjem in otekanjem kože, nastajanjem mehurjev na koži, ustih, očeh in spolovilih ter zvišana telesna temperatura. Kožni izpuščaj z rožnatordečimi mozolji zlasti na dlaneh ali na podplatih, kjer lahko nastanejo mehurji.
- Mišična šibkost, občutljivost na dotik ali bolečina, in še posebej, če to spremljata slabo počutje in vročina, lahko nastane zaradi nenormalne razgradnje mišic, ki je lahko življenjsko nevarno stanje in povzroča ledvične težave.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov):

- Če pride do težav z nepričakovanim ali nenavadnim krvavenjem ali podplutbami, lahko to kaže na težave z jetri. Posvetujte se z zdravnikom takoj, ko bo mogoče.

Ostali možni neželeni učinki pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime}:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov):

- vnetje nosnih prehodov, bolečine v žrelu, krvavitev iz nosu,
- alergijske reakcije,
- zvišana raven sladkorja v krvi (če imate sladkorno bolezen, morate še naprej skrbno kontrolirati raven krvnega sladkorja), povišanje kreatin kinaze v krvi
- glavobol,
- navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), zaprtje, vetrovi, prebavne težave, driska,
- bolečine v sklepih, bolečine v mišicah in v hrbtu,
- rezultati krvnih preiskav, ki kažejo na nenormalno delovanje vaših jeter.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov):

- anoreksija (izguba apetita), pridobivanje telesne mase, upadanje ravni sladkorja v krvi (če imate sladkorno bolezen, morate še naprej skrbno spremljati raven sladkorja v krvi),
- nočne more, nespečnost,
- vrtoglavica, otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, zmanjšana občutljivost na dotik ali bolečino, spremembe okušanja, izguba spomina,
- zamegljen vid,
- zvonjenje v ušesih in/ali v glavi,
- bruhanje, spahovanje, bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroči bolečine v želodcu),
- hepatitis (vnetje jeter),
- izpuščaj, kožni izpuščaj in srbenje, koprivnica, izpadanje las,
- bolečine v vratu, utrujenost mišic,
- utrujenost, slabo počutje, bolečina v prsih, otekanje, zlasti gležnjev (edem), zvišana telesna temperatura,

- pozitiven izvid preiskave urina za bele krvne celice.

Redki neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10.000, vendar pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- motnje vida,
- nepričakovano krvavenje in podplutbe,
- zastoj žolča (rumeno obarvanje kože in očesne beločnice),
- poškodbe kite

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov) so:

- alergijska reakcija – simptomi lahko vključujejo nenadno sopenje in bolečino ali prsno stisko, otekanje vek, obraza, ustnic, jezika in žrela, oteženo dihanje in kolaps
- izguba sluha,
- ginekomastija (povečanje prsi pri moških in pri ženskah)

Možni neželeni učinki, opisanimi z nekaterimi statini (zdravili iste vrste):

- spolna nezmožnost,
- depresija,
- težave z dihanjem, vključno z nenehnim kašljanjem in/ali zasoplost ali zvišana telesna temperatura.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA {(LASTNIŠKO) IME}

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila {(Lastniško) ime} niso potrebna posebna navodila.

Zdravila {(Lastniško) ime} ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo {(Lastniško) ime}

- Zdravilna učinkovina je atorvastatin.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatina trihidrata).

- Pomožne snovi so:

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila {(Lastniško) ime} in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

(Ime in naslov)

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija, Bolgarija, Češka, Estonija, Nemčija, Madžarska, Italija, Latvija, Litva, Poljska, Romunija, Slovaška, Slovenija	Sortis
Belgija, Ciper, Finska, Grčija, Irska, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Norveška, Švedska, Združeno kraljevstvo	Lipitor
Danska, Grčija, Islandija, Portugalska, Španija	Zarator
Finska	Orbeos
Francija	Tahor
Nemčija	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Grčija	Edovin
Madžarska	Obradon
Italija	Torvast, Totalip, Xarator
Portugalska	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Španija	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

[Izpolni država članica]