

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: NÉV, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-DÓZISOK,
ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Belgium	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Belgium	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Belgium	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Belgium	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Németország	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Németország	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Németország	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Németország	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Görögország	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Görögország	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Olaszország	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Olaszország	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Olaszország	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Olaszország	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Luxembourg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Spanyolország	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL ISMERTETETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ ATORVASZTATIN TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

(Sortis és kapcsolódó nevek – lásd az I. mellékletet)

A Sortis (és kapcsolódó nevek) atorvasztatint tartalmaz, amely egy jól ismert HMG-CoA reduktáz inhibitor (sztatin), és az EU-ban 1996 óta törzskönyvezték kölcsönös elismerési eljárás és nemzeti eljárások révén. Az atorvasztatint jelenleg jóváhagyott javallatai a következők:

- étrendi kiegészítő a magas összkoleszterin, LDL-koleszterin, apolipoprotein B és triglicerid szintek csökkentésére primer hiperkoleszterinémiában szenvedő betegeknél, beleértve az örökletes hiperkoleszterinémiát (heterozigóta variáns) vagy kombinált (kevert) hiperlipidémiát (a Fredrickson-féle osztályozásban IIa és IIb típusba sorolható), ha az étrendi változtatásra és más, nem gyógyszeres módszerekre nem alakul ki megfelelő válasz.
- az összkoleszterin és LDL-koleszterin szintjének csökkentésére örökletes, homozigóta variáns hiperkoleszterinémiában szenvedő betegeknél, más lipidszint csökkentő kezelések kiegészítéseként (pl. LDL aferézis), vagy ha ilyen kezelések nem elérhetők.

Háttér-információ a kölcsönös elismerési eljáráson (MRP) keresztül történő II. típusú módosításról

Az MRP-n keresztül benyújtott első II. típusú módosítási dokumentációban a kérelmező az alábbi javallatot adta meg:

„Szív-érrendszeri események megelőzése olyan betegeknél, akiknél több kockázati tényező áll fenn (pl. 2. típusú cukorbetegség egy kockázati tényezővel, és magas vérnyomású betegek 3 kockázati tényezővel), normális vagy magas koleszterinszint mellett, de a szívkoroszorúér-betegség (CHD) klinikailag nem megállapított”.

Ez a megfogalmazás 2 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményein alapult, amelyet a szív-érrendszeri megbetegedés (CVD) primer megelőzésére alkalmazott 10 mg atorvasztatinnal végeztek. Az ASCOT-LLA vizsgálatot 10 000 beteg (40–79 éves kor között) részvételével végezték el, akiknél a koleszterinszint normális vagy enyhén emelkedett volt, magas volt a vérnyomásuk, de korábban nem volt miokardiális infarktuszuk (MI) és angina miatt nem kezelték őket, és legalább 3 további szív-érrendszeri (CV) kockázati tényező állt fenn náluk. A vizsgálat az atorvasztatint által a halálos és nem halálos kimenetelű CHD-re kifejtett hatást tanulmányozta. Az atorvasztatint a teljes vizsgálati csoportban szignifikánsan csökkentette a koszorúsér és CV események, stroke-ok és revaszkularizációs eljárások gyakoriságát. Az alcsoportok nemek szerinti elemzésében (81% férfi, 19% nő) azonban az atorvasztatint jótékony hatásai a férfiaknál jelentkeztek, de a nőknél ezt nem lehetett megállapítani, és a nőbetegek körében számszerűleg (nem szignifikánsan) magasabb volt a teljes halálozás és a CV-eredetű halálozás. A CARDS vizsgálatot 2838 beteg (40–75 év között) részvételével végezték, akiknél a koleszterinszint normális vagy enyhén emelkedett volt, 2. típusú cukorbetegségben szenvedtek, esetükben 1 további CV kockázati tényező állt fenn, és nem volt klinikailag megállapítható CHD. Az atorvasztatint szignifikánsan csökkentette a súlyos CV események gyakoriságát, a halálos és nem halálos kimenetelű akut miokardiális infarktusz (AMI) és a csendes MI gyakoriságát, valamint a stroke gyakoriságát.

A végleges értékelő jelentésben (2005. november 1.) a referens tagállam az alábbi javallatra tett javaslatot, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja ezt elfogadta:

„Szív-érrendszeri események megelőzése 2. típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél egy további kockázati tényező áll fenn, normális vagy magas koleszterinszint mellett, de a szívkoroszorúér-betegség klinikailag nem megállapított”.

Így a javallat a CARDS vizsgálatban részt vevő betegpopulációra korlátozódott, és a nőbetegek csoportjában a hatékonyság beigazolásának elmaradása miatt az ASCOT-LLA vizsgálat eredményei az alkalmazási előírás 5.1 szakaszában az említés szintjére szorultak vissza.

Az MRP eljárás végére nézeteltérés támadt a tagállamok között a javasolt javallat szövegezését illetően, amely megfelelően tükrözi az ASCOT-LLA és a CARDS vizsgálat adatait, és egyértelműen kizárja a nem cukorbeteg személyek kezelését, és Spanyolország 2005. december 1-jén hivatalos döntőbíróági betérjesztésről értesítette a CHMP-t. A decemberi plenáris ülésen a CHMP kérdéslistát fogadott el, amely az alábbi pontok köré épül:

1. Hogyan szerepeljen megfelelően az alkalmazási előírásban az atorvasztatin szignifikánsan kedvező hatásának elmaradása az elsődleges összetett végpontot és számos másodlagos végpontot illetően a nőbetegek csoportjában?
2. Ki kell-e zárni az ASCOT-LLA vizsgálat célcsoportját a javasolt javallatból, ezáltal kizárva a kezelésből a magas szív-érrendszeri kockázatnak kitett, nem cukorbeteg személyeket?
3. Magasabb-e az atorvasztatin szívvédő hatása, ha azt célzott vérnyomáscsökkentő kezeléssel/kezelésekkel kombinálva alkalmazzák, és szerepeltetni kell-e ezt az alkalmazási előírásban?
4. Milyen mértékben alkalmazható a megadott terápiás javallat a CARDS és ASCOT-LLA vizsgálatban tesztelt adagoktól eltérő atorvasztatin adagokra?
5. Az atorvasztatinra vonatkozó jóváhagyott javallat áttekintése az EU-szerte végzett ASCOT-LLA és CARDS vizsgálat alapján.

A klinikai hatékonyság értékelése

A CHMP által megvitattott fő kérdés az ASCOT-LLA vizsgálat eredményeit érintette, különösen az igazolt jótékony hatás elmaradását és a rossz mortalitási trendeket a nőbetegek alcsoportjában, másodsorban pedig a vérnyomáscsökkentő amlodipin és az atorvasztatin között megfigyelt interakció által bizonyos alcsoportok fő vizsgálati végpontjaira kifejtett hatást. Az atorvasztatin a teljes vizsgálati csoportban szignifikánsan csökkentette a koszorúsér és CV események, a stroke és a revaszkularizációs eljárások gyakoriságát, de a nőbetegek alcsoportjánál nem lehetett jótékony hatást megállapítani, és a nőbetegek körében számszerűleg (nem szignifikánsan) magasabb volt a teljes halálozás és a CV-eredetű halálozás. Annak érdekében, hogy az ASCOT-LLA eredményeit tágabb kontextusba helyezze, továbbá alátámassza az atorvasztatinnak a CV események primer megelőzése terén mutatkozó, nemtől független biztonságosságát és kedvező hatását, a kérelmező i) rövid áttekintést adott a sztatinokra vonatkozó más klinikai vizsgálatokból származó, nemekre vonatkozó adatokról, ii) ismertette a tudományos társaságok jelenlegi álláspontját a CVD nők esetében ajánlott kezeléséről, iii) nemek szerint ismertette az ASCOT-LLA és CARDS vizsgálat fő eredményeit, kiemelve a vizsgálatok közötti hasonlóságokat, valamint iv) hivatkozott az alcsoportok szerinti elemzés eredményeinek értelmezésére vonatkozó jelenlegi szabályozási útmutatásra és tudományos korlátozásokra.

A kérelmező ismertette érveit azon vélemény mellett, hogy az ASCOT-LLA-ból származó, alcsoport szerinti elemzésen alapuló eredmények a nőbetegekre vonatkozóan valószínűsítő megállapítások, és tudományos szempontból nem tekinthetők elegendően szilárdnak ahhoz, hogy azokra szabályozói intézkedéseket alapozzanak. A kérelmező emellett megfelelő és objektív indoklással szolgált a javasolt javallatból a nőket kizáró korlátozással szemben, figyelembe véve a sztatinkezelés átfogó és nőknél is jelentkező jótékony hatásaira vonatkozó jelenlegi ismereteket, beleértve a klinikai vizsgálatok eredményeit, iránymutatásokat és nemzetközi ajánlásokat is.

A fő probléma a „CVD kockázatához” kapcsolódik. Nyilvánvaló, hogy a CVD primer megelőzésének életkor szerint korrigált abszolút haszna nők esetében jóval alacsonyabb, mint a férfiaknál, mivel a nőknél ugyanazon életkorban alacsonyabb a CVD kockázata. Ahhoz, hogy mindkét nemnél az atorvasztatin ugyanolyan abszolút hatékonyságát érjük el, a férfiakkal megegyező mértékű abszolút kockázatnak kitett nőket kell kezelni, azaz olyan nőket, akiknél több további kockázati tényező áll

fenn, például magasabb életkor, menopauza stb. Az orvosnak szem előtt kell tartania, hogy a nők kezelésére vonatkozó döntést nemcsak a klinikai kezelési iránymutatásokra, hanem az abszolút CV kockázat meghatározására is kell alapozni, figyelembe véve a nemet, az életkort, a dohányzást, a vérnyomást, a koleszterinszintet stb. (pl. a Score és a Framingham módszert alkalmazva). Ezért a CHMP egyetért azzal, hogy a nők kizárása a javallatból a betegpopuláció egy fontos alcsoportját fosztaná meg az atorvasztatin-kezeléstől, amennyiben CV kockázataik ezt a kezelést indokolják, és úgy gondolja, hogy az ASCOT-LLA vizsgálatnak a nőbetegek alcsoportjára vonatkozó megállapításait az alkalmazási előírás 5.1. szakaszában kell szerepeltetni.

Az atorvasztatin és az amlodipin között megfigyelt kölcsönhatást illetően az értékelt adathalmaz arra utal, hogy e kölcsönhatás klinikai jelentősége megkérdőjelezhető – már ha egyáltalán létezik –, és nem indokol szabályozási intézkedést a termék receptre írására vonatkozóan. A CHMP ennek ellenére fontosnak találta e megállapítás szerepeltetését, illetve azt, hogy az alkalmazási előírás 5.1. szakaszában az ASCOT-LLA eredményeit összegző bekezdést erre vonatkozóan tényszerű megállapítással egészítsék ki.

Kisebb jelentőségű kérdés volt a vizsgálati eredmények alkalmazhatósága az atorvasztatin egyéb erősségeire. A CHMP egyetért azzal, hogy nincs ok azt hinni, hogy a magasabb adagok a jóváhagyott javallatban szereplő 10 mg-os adagnál alacsonyabb hatást fejtenének ki, az egyéni cél koleszterinszintektől, valamint a nagyobb adagok esetleg eltérő biztonsági profiljától függetlenül. Az adagokra vonatkozó ajánlások megfelelő helye az alkalmazási előírás 4.2. szakasza, és nem a 4.1. szakasz, és azt megfelelő adagolási ajánlásokkal egészítették ki.

Végezetül sok vita folyt a javallat szövegezéséről, hogy az a legjobban tükrözze az értékelt vizsgálatok eredményeit. Annak ellenére, hogy a CHMP egyetért a kérelmező arra irányuló kérésével, hogy a nőket és a nem cukorbetegeket ne zárják ki a javallatból, úgy ítéli meg, hogy a kért javallat – amely az ASCOT-LLA és a CARDS vizsgálat betegpopulációit tükrözi – túl tág. Emellett a betegek nagy része esetében alacsony kockázat állt fenn, különösen az ASCOT-LLA-ban részt vevő nőknél. A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a vizsgálatban szereplő, alacsony kockázatnak kitett néhány alcsoport esetében – amelyek nagy betegpopulációknak felelnek meg – a jelenlegi ismeretek valószínűleg nem indokolják a kezelést, és egy ilyen javallat jóváhagyása sok olyan beteg kezeléséhez vezethetne, akiknek a lipidszint csökkentő kezelés nem szolgál a javára. Ezért a CHMP amellett dönt, hogy a javallatot olyan betegekre korlátozzák, akiknél magas az első szív-érrendszeri esemény kialakulásának kockázata, arra kényszerítve így a gyógyszer felíróját, hogy a kezelés kiválasztásához egy algoritmus követése helyett egyéni kockázatértékelést végezzen.

A fentiek fényében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az atorvasztatin alábbi javallata megfelelően tükrözi a rendelkezésre álló adatokat: *„Szív-érrendszeri események megelőzése olyan betegeknél, akiknél a becslések szerint magas az első szív-érrendszeri esemény kialakulásának kockázata, más kockázati tényezők korrekciójának kiegészítéseként.”*

Haszon/kockázat arányra vonatkozó átfogó következtetés

A 2006. március 20–23-i ülésén a CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a hatékonyságra vonatkozóan benyújtott adatokat, és következtetése szerint igazolást nyert, hogy az atorvasztatin, más kockázati tényezők korrekciójának kiegészítéseként hatékonyan bizonyult a CV események megelőzésében olyan betegeknél, akiknél a becslések szerint magas az első CV esemény kialakulásának kockázata.

A CHMP javasolta a javallat kiterjesztésére vonatkozó II. típusú módosítás jóváhagyását.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel,

- a CHMP mérlegelte az 1084/2003/EK bizottsági rendelet 6. cikkének (12) bekezdése alapján az atorvasztatinra benyújtott betérjesztést (Sortis és kapcsolódó nevek – lásd az I. mellékletet),
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja beépítette az alkalmazási előírásba a CHMP által javasolt szöveget:
 - Ajánlott a 4.1. szakaszt az alábbi javallattal kiegészíteni:
Szív-érrendszeri események megelőzése olyan betegeknél, akiknél a becslések szerint magas az első szív-érrendszeri esemény kialakulásának kockázata (lásd az 5.1 szakaszt), más kockázati tényezők korrekciójának kiegészítéseként.
 - A 4.2. szakaszban szereplő adagolást a következőképpen vizsgálták felül:
A megelőzésre vonatkozó elsődleges vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. Az aktuális iránymutatásoknak megfelelően magasabb adagokra lehet szükség a(z) (LDL-)koleszterin kívánt szintjének eléréséhez.
 - Az 5.1. szakaszt frissítették, hogy az tartalmazza az ASCOT-LLA és a CARDS vizsgálat eredményeit, a következőképpen:
A szív-érrendszeri betegség megelőzése
*Az atorvasztatin által a halálos és nem halálos kimenetelű szívkoszorúér-betegségre kifejtett hatást randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos vizsgálatban értékelték, az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (Angol-Skandináv Kardiális Végpont Vizsgálat Lipidszint Csökkentő Ága; ASCOT-LLA) keretében. A betegek magas vérnyomásúak voltak, 40–79 éves kor között, korábban nem volt miokardiális infarktusuk, illetve angina miatt nem kezelték őket, és TC (összkoleszterin) szintjük $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) volt. Minden betegnél legalább három, előre meghatározott szív-érrendszeri kockázati tényező állt fenn: férfi, életkor ≥ 55 év, dohányzás, cukorbetegség, elsőfokú rokonnál előfordult CHD, TC:HDL-C >6 , perifériás érrendszeri betegség, bal kamra hipertrófia, korábbi agyi érrendszeri esemény, meghatározott EKG rendellenesség, fehérje/albumin a vizeletben. A vizsgálatba felvett betegek közül nem mindegyiknél állt fenn az első szív-érrendszeri esemény magas kockázata. A betegek vérnyomáscsökkentő kezelést kaptak (vagy amlodipint, vagy atenolol-alapú kezelést), és emellett vagy napi 10 mg atorvasztatint ($n = 5168$), vagy placebót ($n = 5137$).
Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következőképpen alakult:*

Esemény	Relatív kockázatsökkenés (%)	Események száma (Sortis vs Placebo)	Abszolút kockázatsökkenés ¹ (%)	p-érték
Halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Összes szív-érrendszeri esemény és revaszkularizációs eljárás	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes koszorúsér-esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹ 3,3 éves medián utánkövetési idő során jelentkező események nem korrigált gyakorisága közötti különbség alapján.
CHD = szívkoszorúér-betegség; MI = miokardiális infarktus.

A teljes halálozás és a szív-érrendszeri eredetű halálozás nem csökkent szignifikánsan (185 eset 212 esettel szemben, $p = 0,17$, illetve 74 eset 82 esettel szemben, $p = 0,51$). Az alcsoportok nemek szerinti elemzésében (81% férfi, 19% nő), az atorvasztatin jótékony hatása a férfiaknál jelentkezett, de a nőknél nem lehetett megállapítani, valószínűleg az

eseményeknek a nőbetegek alcsoportjában jelentkező alacsony gyakorisága miatt. A teljes és a szív-érrendszeri eredetű halálozás a nőbetegeknél számszerűleg magasabb volt (38 eset a 30 esettel szemben, illetve 17 eset a 12 esettel szemben), de ez nem volt statisztikailag szignifikáns. A vérnyomáscsökkentő kezeléssel szignifikáns kölcsönhatás alakult ki. Az atorvasztatin szignifikánsan csökkentette az elsődleges végpontot (halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI) az amlodipinnel kezelt betegeknél (HR 0,47 (0,32-0,69) $p = 0,00008$), de az atenolollal kezelt betegeknél nem (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

Az atorvasztatin által a halálos kimenetelű és nem halálos kimenetelű szív-érrendszeri betegségekre kifejtett hatást szintén egy randomizált, kettős vak, több helyszínen végzett, placebo-kontrollos vizsgálat, a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Együttműködési Atorvasztatin Diabétesz Vizsgálat; CARDS) keretében értékelték, amelyben 2. típusú cukorbetegségben szenvedő, 40–75 éves kor közötti betegek vettek részt, akiknél korábban nem fordult elő szív-érrendszeri betegség, továbbá LDL-koleszterin szintjük $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl), TC szintjük pedig $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) volt. Minden betegnél fennállt az alábbi kockázati tényezők legalább egyike: magas vérnyomás, dohányzás, retinabántalom, mikroalbuminuria vagy makroalbuminuria. A betegeket napi 10 mg atorvasztatinnal ($n = 1428$) vagy placebóval kezelték ($n = 1410$), 3,9 éves medián utánkövetési ideig.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatcsökkentő hatása a következőképpen alakult:

Esemény	Relatív kockázatcsökkenés (%)	Események száma (Sortis vs Placebo)	Abszolút kockázatcsökkenés ¹ (%)	p-érték
Súlyos szív-érrendszeri események (halálos és nem halálos kimenetelű AMI, csendes MI, akut CHD halál, instabil angina, CABG, PTCA, revaszkularizáció, stroke)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
AMI (halálos és nem halálos kimenetelű AMI, csendes MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Stroke (halálos és nem halálos kimenetelű)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹ 3,9 éves medián utánkövetési idő során jelentkező események nem korrigált gyakorisága közötti különbség alapján.

AMI = akut miokardiális infarktus; CABG = koszorúsér bypass graft műtét; CHD = szívkoszorúér-betegség;

MI = miokardiális infarktus; PTCA = perkután ballonkatéteres koszorúsér-tágítás

Nem igazolódott a kezelés hatásának különbözősége a betegek neme, életkora vagy kiindulási LDL-koleszterin szintje szerint. A halálozási rátát tekintve kedvező trend volt megfigyelhető (82 haláleset a placebo-csoportban, az atorvasztatin-csoportban megfigyelt 61 halálesettel szemben, $p = 0,0592$).

A halálozás 27%-os relatív kockázatcsökkenését figyelték meg (82 haláleset a placebo-csoportban, az atorvasztatin-csoportban megfigyelt 61 halálesettel szemben), határeseti statisztikai szignifikancia mellett ($p = 0,0592$).

- a javallat kiterjesztését illetően nem születtek hátrányos biztonsági megállapítások.

- a CHMP ennek következtében úgy ítélte meg, hogy a haszon/kockázat arány a javallat fent említett kiterjesztésére vonatkozóan kedvező,

A CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amelyhez az alkalmazási előírás, a címkézés és a betegtájékoztató az atorvasztatinra vonatkozó III. mellékletben szerepel (Sortis és kapcsolódó nevek – lásd az I. mellékletet).

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]> *[For referral procedures]*

{Fantázia név} 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium [trihidrát] formájában) filmtablettaként.

Segédanyagok:

A {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta 32,80 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ovális, egyik oldalán mélynyomású „10”, másik oldalán „PD155” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypercholesterinaemia

A {FANTÁZIA név} diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére javasolt primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt.

A {FANTÁZIA név} homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszintjének csökkentésére is javasolt egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés megelőzése

A cardiovascularis események megelőzésére olyan betegekben, akiknél nagy az első cardiovascularis esemény kockázata (lásd 5.1 pont) a többi kockázati tényező korrekciójának kiegészítéseként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A {FANTÁZIA név} alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA név}-kezelés ideje alatt is folytatni kell.

Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a betegnél kapott terápiás válasz alapján kell megállapítani.

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

Az atorvasztatin napi adagját egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéstől függetlenül történhet.

Igazolt coronaria-betegségben vagy egyéb, atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú ischaemiás egyének esetén az ajánlott LDL-koleszterinszint <3 mmol/l (115 mg/dl) és az összkoleszterinszint <5 mmol/l (190 mg/dl).

Adaptálva a „Coronaria megbetegedés prevenciója a klinikai gyakorlatban: Az Európai és más Társaságok a Coronaria Prevenciójáért Második Közös Munkacsoportjának ajánlásai”, („Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention”), Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel eredményesen kezelhető. A terápiás válasz 2 héten belül mutatkozik, a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás a tartós kezelés során is fennáll.

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

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

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

Egy „compassionate use” vizsgálat 64 betege közül 46 esetében az igazolt LDL-receptorstátusz ismeretes volt. Ezen 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A legmagasabb alkalmazott napi dózis 80 mg atorvasztatin volt.

A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél az atorvasztatin adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be. Az atorvasztatin egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére alkalmazható, vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

A primer prevenciót célzó vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. A jelenlegi ajánlások szerint nagyobb adagok szükségesek az LDL-koleszterinszint eléréséhez.

Adagolás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél

A vesebetegségnek nincs hatása sem az atorvasztatin plazmakoncentrációjára, sem a {FANTÁZIA név} lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Alkalmazása időskorban

A hatékonyság és a biztonságosság – az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekegyógyászati alkalmazás

A gyermekegyógyászati alkalmazása csak szakorvosi felügyelet alatt végezhető. A gyermekekre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos dyslipidaemiában, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő korszakú (4-17 éves) beteganyagból állnak rendelkezésre. A

javasolt kezdő adag e betegpopuláció esetében naponta egyszer 10 mg atorvasztatin. Az adag a beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A fejlődésre vonatkozó biztonságossági adatokat ebben a populációban még nem értékelték.

4.3 Ellenjavallatok

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt olyan betegekben, akik:

- e készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek,
- aktív májbetegségben szenvednek vagy ha a szérum-transzamináz koncentrációi tisztázatlan okból tartósan a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkednek,
- myopathiában szenvednek,
- terhesek,
- szoptatnak,
- vagy fogamzóképes korban lévő nők, és a terhesség ellen nem védkeznek megfelelő módszerrel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májra gyakorolt hatások

A kezelés megkezdése előtt és a későbbiekben is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat. Azoknál a betegekben, akiknél májkárosodásra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik, májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázértékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázértékek tartósan meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát, ajánlott a {FANTÁZIA név} adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni (lásd 4.8 pont).

Fokozott óvatosságot igényel azon betegek {FANTÁZIA név}-kezelése, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak, és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel.

Vázizomra gyakorolt hatások

Az atorvasztatin, egyéb HMG-CoA-reduktázgátlókhöz hasonlóan, ritka esetekben hatással lehet a vázizomrendszerre, myalgiát, myositist és myopathiát okozva, melyek akár rhabdomyolysissé fokozódhatnak. A rhabdomyolysis potenciálisan életet fenyegető állapot, amit jelentős CPK-szint emelkedés (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan), myoglobinaemia és myoglobinuria jellemez, ami veseelégtelenséghez vezethet.

A terápia megkezdése előtt

Az atorvasztatint körültekintéssel kell rendelni azoknak a betegeknek, akiknél a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők vannak jelen. A sztatinterápia megkezdése előtt a kreatininfoszfokináz- (CPK) szintet meg kell mérni az alábbi esetekben:

- csökkent veseműködés,
- hypothyreosis,
- örökletes vázizombetegségek az egyéni vagy családi kórelőzményben,
- sztatín vagy fibrát okozta izomtoxicitás előfordulása a kórelőzményben,
- májbetegség és/vagy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a kórelőzményben,
- idős korban (>70 év) a CPK-szint ellenőrzésének szükségességét meg kell fontolni egyéb, a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők függvényében.

Ezen esetekben a kezelés kockázata a lehetséges terápiás előnnyel szemben megfontolandó, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, a terápiát nem szabad elindítani.

A kreatinin-foszfokináz mérése

A kreatinin-foszfokináz (CPK) mérését nem szabad kimerítő fizikai tevékenység után, vagy bármilyen, a CPK-szint emelkedését magyarázó kiváltó tényező fennállásakor végezni, mivel ez az értékek értelmezését megnehezíti. Amennyiben a CPK-szint jelentősen (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, az értéket 5-7 nap múlva elvégzett méréssel ellenőrizni kell.

A kezelés alatt

- A betegnek szólni kell, hogy azonnal jelentse, ha izomfájdalmat, görcsöket vagy gyengeséget észlel, különösen, ha azt rosszullet vagy láz kíséri.
- Ha ilyen tünetek jelentkeznek atorvasztatin-kezelés során, a betegek CPK-szintjét ellenőrizni kell. Amennyiben a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladóan) emelkedett, a kezelést abba kell hagyni.
- Ha az izomtünetek súlyosak, és mindennapos problémákat okoznak, a kezelés megszakítását fontolóra kell venni, még akkor is, ha a CPK-szint nem haladja meg a normálérték felső határának ötszörösét.
- Ha a tünetek megszűnnek, és a CPK-szint normalizálódik, az atorvasztatin terápia újratekzdése, vagy alternatív sztatinterápia kezdése megfontolható a legalacsonyabb dózis adásával, szoros monitorozással.
- Az atorvasztatin-kezelést meg kell szakítani, ha a CPK-szint klinikailag jelentős mértékben (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan) emelkedik, vagy ha rhabdomyolysist lehet kórismézni ill. feltételezni.

A rhabdomyolysis kockázatát növeli az atorvasztatin egyidejű adása bizonyos szerekkel úgymint: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, egyéb fibrinsavszármazékok vagy HIV-proteáz gátlók (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A ritka, örökletes galaktóz-érzékenységben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében a gyógyszer szedése nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

HMG-CoA-reduktázgátlók és ciklosporin, fibrinsavszármazékok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, azol-típusú antimikotikumok vagy niacin egyttadása a myopathia kialakulásának kockázatát növeli, ami ritka esetekben rhabdomyolysishoz, ill. a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenséghez vezet. Ezért az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerterápiát az előny/kockázat alapján gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 3A4 enzim gátlói

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 metabolizálja. A {FANTÁZIA név}-t citokróm P450 3A4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin, klaritromicin, nefazodon, azol-típusú antimikotikumok: pl. itakonazol és HIV-proteáz-gátlók) egyttadva előfordulhat interakció. Egyidejű alkalmazásuk az atorvasztatin plazmaszintjét megnövelheti. Ezért az atorvasztatint e szerekkel együtt csak fokozott óvatossággal szabad egyttadni (lásd 4.4 pont).

A P-glikoprotein gátlói

Az atorvasztatin és metabolitjai a P-glikoprotein szubsztátjai. A P-glikoprotein gátlói (pl. ciklosporin) megnövelhetik az atorvasztatin biohasznosulását.

Eritromicin, klaritromicin

A naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta négyszer 500 mg eritromicin, vagy a naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta kétszer 500 mg klaritromicin – a citokróm P450 3A4 ismert gátlói – egyttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte. A

klaritromicin az atorvasztatin $C_{\max}$ - és AUC-értékét sorrendben 56%-kal, ill. 80%-kal emelte (lásd 4.4 pont).

Itrakonazol

Napi 40 mg atorvasztatin és napi 200 mg itrakonazol egyidejű alkalmazása az atorvasztatin AUC-értékét háromszorosára növelte.

Proteáz-gátlók

Az atorvasztatin és proteáz-gátlók – a citokróom P 450 3A4 ismert inhibitorai – egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.

Grapefruit juice

Egy vagy több olyan összetevőt tartalmaz, amelyek gátolják a CYP3A4-et, és ezáltal növelheti a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek plazmaszintjét. Egy 240 ml-es pohárnyi grapefruit juice fogyasztása az atorvasztatin AUC-értékének 37%-os emelkedését, és az aktív ortohidroxid-metabolit AUC-értékének 20,4%-os csökkenését idézte elő. Azonban nagy mennyiségben fogyasztott grapefruit juice (több mint 1,2 l, 5 napon át) az atorvasztatin AUC-értékét 2,5-szeresére, és az aktív (atorvasztatin és metabolitjai) HMG-CoA-reduktáz gátlók AUC-értékét 1,3-szorosára növelte. Ezért nagy mennyiségű grapefruit juice és atorvasztatin egyidejű alkalmazása nem javallt.

A citokróom P450 3A4 induktorai

Azon gyógyszerek {FANTÁZIA név}-re gyakorolt hatása, melyek a citokróom P450 3A4-et indukálják (pl. fenitoin vagy rifampicin), nem ismert. Ezen izoenzim egyéb szubsztrátjaival nem ismertek lehetséges kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexű, pl. III. csoportú antiarrhythmias gyógyszerek (amiodaron) esetén erre gondolni kell.

Más egyidejű terápiák

Gemfibrozil / fibrinsav származékok

Az atorvasztatin indukálta myopathia kockázata megnövekedhet fibrinsav származékokkal való együttadáskor. *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint az atorvasztatin glükuronid formájában történő metabolizációját a gemfibrozil gátolja. Ez az atorvasztatin plazmaszintjének növekedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Digoxin és 10 mg atorvasztatin többszöri dózisban való egyidejű bevétele a digoxin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját nem befolyásolta. Azonban a digoxin szintje kb. 20%-kal emelkedett a napi 80 mg atorvasztatin adagolását követően. Ez az interakció a membrántranszport-fehérje, P-glikoprotein gátlásával magyarázható. A digoxint szedő betegeket megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

{FANTÁZIA név} együttadása orális fogamzásgátlóval a noretiszteron és etinil-ösztadiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentráció-növekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell.

Kolesztipol

Kolesztipol és a {FANTÁZIA név} egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a kolesztipol és a {FANTÁZIA név} együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint a két gyógyszer monoterápiában való alkalmazása során.

Antacid

A {FANTÁZIA név} magnézium- vagy alumínium-hidroxid tartalmú antacidum-szuszpenziókkal együtt való bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.

Warfarin

A {FANTÁZIA név} és warfarin egyidejű bevétele az adagolás első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami a {FANTÁZIA név}-vel folytatott terápia 15 napja alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik warfarint szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket a {FANTÁZIA név}-vel egészítik ki.

Fenazon

A fenazon és a {FANTÁZIA név} ismételt együttes bevétele csekély vagy kimutathatatlan hatást gyakorolt a fenazon clearance-ére.

Cimetidin

Interakciós vizsgálatot végeztek cimetidinnel és a {FANTÁZIA név}-vel, melynek során kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

Amlodipin

Az atorvasztatin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját nem változtatta meg, ha 80 mg atorvasztatint adtak együtt 10 mg amlodipinnel.

Egyéb

Klinikai vizsgálatokban, melyekben a {FANTÁZIA név}-t vérnyomás-, illetve vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

4.6 Terhesség és szoptatás

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt terhesség és szoptatás ideje alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságosságát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.

Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin-kezelésekor, 20 mg/ttkg/nap feletti dózis adásánál (klinikai szisztémás expozíció) az utódok fejlődésének késleltetését és csökkent postnatalis túlélést figyeltek meg.

Patkányok anyatejében a plazmáéhoz hasonló atorvasztatin- és aktív metabolit- koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy anyagszere termékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A {FANTÁZIA név} csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A várható leggyakoribb nemkívánatos események főleg gastrointestinálisak: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, hasi fájdalom, melyek a kezelés folytatásával enyhülnek.

A {FANTÁZIA név}-nek tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a szakította félbe a klinikai vizsgálatokat.

Klinikai vizsgálatokból és a forgalombahozatalt követő széleskörű alkalmazásból nyert adatok alapján a {FANTÁZIA név} mellékhatás-profilját az alábbi csoportosítás mutatja be:

A nemkívánatos események előfordulási gyakoriság szerinti besorolása az alábbiak szerint történt: gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$, nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Anyagsere- és táplálkozási betegségek

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

Nem gyakori: anorexia, hányás.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: thrombocytopenia.

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: allergiás reakciók.

Nagyon ritka: anafilaxia.

Endokrin betegségek

Nem gyakori: alopecia, hyperglykaemia, hypoglykaemia, pancreatitis.

Pszichés zavarok

Gyakori: álmatlanság.

Nem gyakori: amnézia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás, szédülés, paraesthesia, hypaesthesia.

Nem gyakori: perifériás neuropathia.

Máj-, epebetegségek

Ritka: hepatitis, cholestaticus icterus.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrkütiés, pruritus.

Nem gyakori: urticaria.

Nagyon ritka: angioneuroticus oedema, hólyagos bőrkütiések (ideértve erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis).

A fül és a labyrinthus betegségei

Nem gyakori: tinnitus

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia, arthralgia.

Nem gyakori: myopathia.

Ritka: myositis, rhabdomyolysis.

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

Nem gyakori: impotencia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema.

Nem gyakori: rossz közérzet, hízás.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Mint más, HMG-CoA-reduktáz gátlók esetében, a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek körében is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez általában csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, ami nem igényelte a terápia megszakítását. Klinikailag jelentős emelkedést (több mint a normálérték felső határának 3-szorosa) a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,8%-ában fordult elő. Ezen emelkedések dóziszfüggő mértékben jelentkeztek, és minden betegben átmenetinek bizonyultak.

A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) -szint emelkedését (a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a {FANTÁZIA név}-t kapó betegek 2,5%-ában észlelték, hasonlóan a többi HMG-CoA-reduktáz gátlóhoz. A normálérték felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,4%-ában észlelték (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

A {FANTÁZIA név} túlادagolásának specifikus kezelése nincs. Túlادagoláskor tüneti, szükség esetén szupportív kezelést kell kezdeni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, és ellenőrizni kell a szérum CPK-értékeket. Az atorvasztatin nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance jelentős fokozódása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA-reduktáz gátló, ATC kód: C10AA05

Az atorvasztatin a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá (ami a szterolok, köztük a koleszterin prekursora is) történő átalakulás sebességmeghatározó enzimének, a HMG-CoA-reduktáznak a szelektív, kompetitív inhibitora. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be, és a perifériás szövetekhez történő tovább szállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) a VLDL-ből keletkezik, és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorokon keresztül bomlik le.

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

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

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

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és apolipoprotein-B-szintek csökkenése bizonyítottan a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett mortalitási és morbiditási vizsgálatokat még nem fejezték be.

Atherosclerosis

A Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL), azaz „Az atherosclerosis folyamatának visszafordítása agresszív lipidcsökkentéssel” vizsgálatban angiográfia alatt intravascularis ultrahangvizsgálattal (IVUS) mérték a 80 mg atorvasztatinnal végzett intenzív és a 40 mg pravasztatinnal végzett standard lipidcsökkentő kezelés koszorúerek atherosclerosisára kifejtett hatását coronaria-betegségben szenvedő betegekben. Ebben a randomizált, kettős-vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban annak kezdetén, illetve a vizsgálat 18. hónapjában 502 betegben végezték el az intravascularis ultrahangvizsgálatot. Az atorvasztatin-csoportban (n=253) az atherosclerosis nem progreddált.

Az atorvasztatin-csoportban az atheroma teljes térfogatában (az elsődleges vizsgált paraméter) a kiinduló értékhez képest -0,4% medián változást mértek (p=0,98), míg a pravasztatin-csoportban (n=249) a medián változás +2,7% volt (p=0,001). A pravasztatin és az atorvasztatin kezelések hatása között mért különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (p=0,02). Az intenzív lipidcsökkentő terápia cardiovascularis végpontokra (revascularisatio szükségessége, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, coronaria halálozás) kifejtett hatását ebben a vizsgálatban nem értékelték.

Az atorvasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 28) értékről átlagosan $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl ± 30) értékre csökkent, ugyanakkor a pravasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 26) értékről átlagosan $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (110 mg/dl ± 26) értékre csökkent (p<0,0001). Az atorvasztatin ugyancsak szignifikánsan, 34,1%-kal csökkentette az átlagos összkoleszterinszintet (pravasztatin: -18,4%, p<0,0001), 20%-kal az átlagos trigliceridszintet (pravasztatin: -6,8%, p<0,0009) és 39,1%-kal az átlagos apolipoprotein-B-szintet (pravasztatin: -22,0%, p<0,0001). Az atorvasztatin 2,9%-kal növelte az átlagos HDL-koleszterinszintet (pravasztatin: +5,6%, p=nem szignifikáns). Az atorvasztatin-csoportban a C-reaktív protein (CRP) -szint átlagosan 36,4%-kal csökkent, a pravasztatin-csoportban észlelt 5,2%-os csökkenéshez képest (p<0,0001).

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

A két kezelési csoport biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatai hasonlóak voltak.

Akut coronaria szindróma

A MIRACL-vizsgálatban a 80 mg atorvasztatint értékelték 3086 (atorvasztatin n=1538; placebo n=1548), akut coronaria szindrómás betegben (non-Q myocardialis infarctus vagy instabil angina). A kezelés a kórházból való elbocsátás utáni akut fázisban indult, és 16 hétig tartott. A napi 80 mg atorvasztatin 16%-kal (p=0,048) csökkentette az elsődleges kombinált végpont kockázatát, amit a következőképp határoztak meg: bármely okból bekövetkező halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, újraélesztett szívmegeállás vagy hospitalizációt igénylő angina pectoris diagnosztizált myocardialis ischaemiával. Ez főleg a diagnosztizált myocardialis ischaemiával járó

angina pectoris rehospitalizációjának szignifikáns, 26%-os csökkenésének volt tulajdonítható ($p=0,018$). A többi másodlagos végpont önmagában nem érte el a statisztikailag szignifikáns értéket (összesítve: placebo: 22,2%, atorvasztatin 22,4%).

Az atorvasztatin biztonságossági profilja a MIRACL-vizsgálatban megegyezett a 4.8 pontban leírttal.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Angol-skandináv kardiológiai kimenetel vizsgálat) lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű koszorúér-betegségre gyakorolt hatását értékelték. A betegek hypertóniások voltak, 40-79 év közöttiek, még nem volt myocardialis infarctusuk vagy nem kezelték őket anginával, és összkoleszterinszintjük $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) volt. Ezen kívül minden betegnek legalább három további cardiovascularis kockázati tényezője is volt az előre meghatározott kockázati tényezők közül: férfi nem, ≥ 55 év, dohányzás, diabetes, koszorúér-betegség előfordulása első fokú rokonnál, összkoleszterin:HDL-koleszterin >6 , perifériás érbetegség, bal kamra hypertrophia, korábbi cerebrovascularis esemény, specifikus EKG-eltérések, proteinuria/albuminuria. Nem minden bevont beteget tekintettek nagy kockázatúnak az első cardiovascularis esemény szempontjából.

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

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázat csökkentő hatása a következő volt:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés (%) ¹	p-érték
Halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Összes cardiovascularis esemény és revascularisatio	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes coronaria esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹A 3,3 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

CHD = coronaria-betegség MI = myocardialis infarctus

Az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás nem csökkent szignifikáns mértékben (185 vs. 212 esemény, $p=0,17$ and 74 vs. 82 esemény, $p=0,51$). A nem szerinti alcsoport-analízisben (81% férfi, 19% nő) az atorvasztatin kedvező hatását csak férfiakban figyelték meg, de nők esetén nem lehetett megállapítani valószínűleg a nők alcsoportjában tapasztalt alacsony eseményszám miatt. Az összes és cardiovascularis mortalitás a nőbetegekben szám szerint magasabb volt, de ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns (38 vs. 30 és 17 vs. 12). Jelentős terápiás interakció volt a bázis antihipertenzív kezeléssel. Az elsődleges végpont (halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI) jelentősen csökkent az atorvasztatinnal és amlodipinnel kezelt betegekben (kockázati arány 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), de azokban nem, akiket atenolollal kezelték (kockázati arány 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis betegségre gyakorolt hatását a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (Együtműködésen alapuló atorvasztatin diabétesz vizsgálat) randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban is értékelték, 2-es típusú diabéteszben szenvedő, 40-75 éves betegek részvételével, akiknél előzőleg nem fordult elő cardiovascularis betegség, valamint LDL-koleszterin értékük $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl), triglicerid értékük $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) volt. Továbbá minden betegnél fennállt legalább egy a következő kockázati tényezők közül: hypertonia, dohányzás a vizsgálat ideje alatt, retinopathia, microalbuminuria vagy macroalbuminuria.

A betegek napi 10 mg atorvasztatint (n=1428) vagy placebót (n=1410) kaptak 3,9 évig (medián érték) tartó követési periódusban.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő volt:

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

¹A 3,9 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

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

Nem volt jele annak, hogy a terápiás hatásban különbség lenne a betegek nemét, életkorát vagy kiindulási LDL-koleszterinszintjét tekintve. Kedvező trend volt megfigyelhető a mortalitási arányban (82 haláleset a placebo- vs. 61 haláleset az atorvasztatin-csoportban p=0,0592).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Metabolizmus

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

Kiválasztás

Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Azonban úgy látszik, hogy a gyógyszer nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktáz gátló aktivitás felezési ideje a biológiaiailag aktív metabolitok miatt kb. 20-30 óra.

Különleges betegcsoportok

- Időskorúak: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idős egyéneknél, mint fiatal felnőttekben, ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása hasonló volt a fiatal betegpopulációkban tapasztaltakhoz.
- Gyermekek: Farmakokinetikai adatok gyermekekben nem állnak rendelkezésre.
- Nem szerinti: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (nők: általában 20%-kal magasabb a C_{max} , és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs szignifikáns különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentőségük.
- Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
- Májelégtelenség: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére) krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az atorvasztatin patkányban nem volt karcinogén. Az alkalmazott maximális adag 63-szorosa volt a maximális humán adagnak (napi 80 mg) testtömegkilogrammmra vonatkoztatva és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott $AUC_{(0-24)}$ értékeket alapul véve. Két évig tartó, egéren végzett vizsgálat során hím állatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális adaggal kezeltek; a testtömegkilogrammmra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint a legnagyobb humán adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az $AUC_{(0-24)}$ értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során metabolikus aktiválással vagy anélkül, és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy klasztogén hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalcium-karbonát
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Poliszorbát 80
Hidroxi-propil-cellulóz
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Polietilén-glikol
Titán-dioxid (E171)
Talkum

Szimetikon
Sztearát emulgeátorok
Szorbinsav
Candelilla viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékfólia csomagolás: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtabletta.
Kórházi csomagolás: 200 (10 x 20) vagy 500 filmtabletta.

A buborékfólia egy poliamid/alumínium fólia/polivinil-klorid formaképző rétegből és egy hátoldalból áll, mely lehet hővel zárt papír/poliészter/alumínium fólia/vinil borító vagy hővel zárt alumínium fólia/vinil borító.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

{Neve és címe}
<{Tel}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

1996. 11. 21./2001. 10. 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]> [For referral procedures]

{Fantázia név} 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Segédanyagok:

A {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta 65,61 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ovális, egyik oldalán mélynyomású „20”, másik oldalán „PD156” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypercholesterinaemia

A {FANTÁZIA név} diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére javasolt primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt.

A {FANTÁZIA név} homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszintjének csökkentésére is javasolt egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés megelőzése

A cardiovascularis események megelőzésére olyan betegekben, akiknél nagy az első cardiovascularis esemény kockázata (lásd 5.1 pont) a többi kockázati tényező korrekciójának kiegészítéseként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A {FANTÁZIA név} alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA név}-kezelés ideje alatt is folytatni kell.

Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a betegnél kapott terápiás válasz alapján kell megállapítani.

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

Az atorvasztatin napi adagját egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéstől függetlenül történhet.

Igazolt coronaria-betegségben vagy egyéb, atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú ischaemiás egyének esetén az ajánlott LDL-koleszterinszint <3 mmol/l (115 mg/dl) és az összkoleszterinszint <5 mmol/l (190 mg/dl).

Adaptálva a „Coronaria megbetegedés prevenciója a klinikai gyakorlatban: Az Európai és más Társaságok a Coronaria Prevenciójáért Második Közös Munkacsoportjának ajánlásai”, („Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention”), Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel eredményesen kezelhető. A terápiás válasz 2 héten belül mutatkozik, a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás a tartós kezelés során is fennáll.

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

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

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

Egy „compassionate use” vizsgálat 64 betege közül 46 esetében az igazolt LDL-receptorstátusz ismeretes volt. Ezen 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A legmagasabb alkalmazott napi dózis 80 mg atorvasztatin volt.

A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél az atorvasztatin adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be. Az atorvasztatin egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére alkalmazható, vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

A primer prevenciót célzó vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. A jelenlegi ajánlások szerint nagyobb adagok szükségesek az LDL-koleszterinszint eléréséhez.

Adagolás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél

A vesebetegségnek nincs hatása sem az atorvasztatin plazmakoncentrációjára, sem a {FANTÁZIA név} lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Alkalmazása időskorban

A hatékonyság és a biztonságosság – az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekegyógyászati alkalmazás

A gyermekegyógyászati alkalmazása csak szakorvosi felügyelet alatt végezhető.

A gyermekekre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos dyslipidaemiában, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagból állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag e betegpopuláció esetében naponta egyszer 10 mg atorvasztatin. Az adag a beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A fejlődésre vonatkozó biztonságossági adatokat ebben a populációban még nem értékelték.

4.3 Ellenjavallatok

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt olyan betegekben, akik:

- e készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek,
- aktív májbetegségben szenvednek vagy ha a szérumszint transzamináz koncentrációi tisztázatlan okból tartósan a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkednek,
- myopathiában szenvednek,
- terhesek,
- szoptatnak,
- vagy fogamzóképes korban lévő nők, és a terhesség ellen nem védkeznek megfelelő módszerrel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májra gyakorolt hatások

A kezelés megkezdése előtt és a későbbiekben is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat. Azoknál a betegekben, akiknél májkárosodásra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik, májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázértékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázértékek tartósan meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát, ajánlott a {FANTÁZIA név} adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni (lásd 4.8 pont).

Fokozott óvatosságot igényel azon betegek {FANTÁZIA név}-kezelése, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak, és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel.

Vázizomra gyakorolt hatások

Az atorvasztatin, egyéb HMG-CoA-reduktázgátlókhoz hasonlóan, ritka esetekben hatással lehet a vázizomrendszerre, myalgiát, myositist és myopathiát okozva, melyek akár rhabdomyolysissé fokozódhatnak. A rhabdomyolysis potenciálisan életet fenyegető állapot, amit jelentős CPK-szint emelkedés (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan), myoglobinaemia és myoglobinuria jellemez, ami veseelégtelenséghez vezethet.

A terápia megkezdése előtt

Az atorvasztatin körültekintéssel kell rendelni azoknak a betegeknek, akiknél a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők vannak jelen. A sztatinterápia megkezdése előtt a kreatininfoszfokináz- (CPK) szintet meg kell mérni az alábbi esetekben:

- csökkent veseműködés,
- hypothyreosis,
- öröklődő vázizombetegségek az egyéni vagy családi kórelőzményben,
- sztatint vagy fibrát okozta izomtoxicitás előfordulása a kórelőzményben,
- májbetegség és/vagy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a kórelőzményben,
- idős korban (>70 év) a CPK-szint ellenőrzésének szükségességét meg kell fontolni egyéb, a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők függvényében.

Ezen esetekben a kezelés kockázata a lehetséges terápiás előnnyel szemben megfontolandó, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, a terápiát nem szabad elindítani.

A kreatinin-foszfokináz mérése

A kreatinin-foszfokináz (CPK) mérését nem szabad kimerítő fizikai tevékenység után, vagy bármilyen, a CPK-szint emelkedését magyarázó kiváltó tényező fennállásakor végezni, mivel ez az értékek értelmezését megnehezíti. Amennyiben a CPK-szint jelentősen (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, az értéket 5-7 nap múlva elvégzett méréssel ellenőrizni kell.

A kezelés alatt

- A betegnek szólni kell, hogy azonnal jelentse, ha izomfájdalmat, görcsöket vagy gyengeséget észlel, különösen, ha azt rosszullet vagy láz kíséri.
- Ha ilyen tünetek jelentkeznek atorvasztatin-kezelés során, a betegek CPK-szintjét ellenőrizni kell. Amennyiben a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladóan) emelkedett, a kezelést abba kell hagyni.
- Ha az izomtünetek súlyosak, és mindennapos problémákat okoznak, a kezelés megszakítását fontolóra kell venni, még akkor is, ha a CPK-szint nem haladja meg a normálérték felső határának ötszörösét.
- Ha a tünetek megszűnnek, és a CPK-szint normalizálódik, az atorvasztatin terápia újratekzdése, vagy alternatív sztatinterápia kezdése megfontolható a legalacsonyabb dózis adásával, szoros monitorozással.
- Az atorvasztatin-kezelést meg kell szakítani, ha a CPK-szint klinikailag jelentős mértékben (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan) emelkedik, vagy ha rhabdomyolysist lehet kórismézni ill. feltételezni.

A rhabdomyolysis kockázatát növeli az atorvasztatin egyidejű adása bizonyos szerekkel úgymint: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, egyéb fibrinsavszármazékok vagy HIV-proteáz gátlók (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A ritka, örökletes galaktóz-érzékenységben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében a gyógyszer szedése nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

HMG-CoA-reduktázgátlók és ciklosporin, fibrinsavszármazékok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, azol-típusú antimikotikumok vagy niacin egyttadása a myopathia kialakulásának kockázatát növeli, ami ritka esetekben rhabdomyolysishoz, ill. a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenséghez vezet. Ezért az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerterápiát az előny/kockázat alapján gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 3A4 enzim gátlói

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 metabolizálja. A {FANTÁZIA név}-t citokróm P450 3A4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin, klaritromicin, nefazodon, azol-típusú antimikotikumok: pl. itakonazol és HIV-proteáz-gátlók) egyttadva előfordulhat interakció. Egyidejű alkalmazásuk az atorvasztatin plazmaszintjét megnövelheti. Ezért az atorvasztatint e szerekkel együtt csak fokozott óvatossággal szabad egyttadni (lásd 4.4 pont).

A P-glikoprotein gátlói

Az atorvasztatin és metabolitjai a P-glikoprotein szubsztrátjai. A P-glikoprotein gátlói (pl. ciklosporin) megnövelhetik az atorvasztatin biohasznosulását.

Eritromicin, klaritromicin

A naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta négyszer 500 mg eritromicin, vagy a naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta kétszer 500 mg klaritromicin – a citokróm P450 3A4 ismert gátlói – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte. A klaritromicin az atorvasztatin $C_{\max}$ - és AUC-értékét sorrendben 56%-kal, ill. 80%-kal emelte (lásd 4.4 pont).

Itrakonazol

Napi 40 mg atorvasztatin és napi 200 mg itrakonazol egyidejű alkalmazása az atorvasztatin AUC-értékét háromszorosára növelte.

Proteáz-gátlók

Az atorvasztatin és proteáz-gátlók – a citokróm P 450 3A4 ismert inhibitorai – egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.

Grapefruit juice

Egy vagy több olyan összetevőt tartalmaz, amelyek gátolják a CYP3A4-et, és ezáltal növelheti a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek plazmaszintjét. Egy 240 ml-es pohárnyi grapefruit juice fogyasztása az atorvasztatin AUC-értékének 37%-os emelkedését, és az aktív ortohidroxid-metabolit AUC-értékének 20,4%-os csökkenését idézte elő. Azonban nagy mennyiségben fogyasztott grapefruit juice (több mint 1,2 l, 5 napon át) az atorvasztatin AUC-értékét 2,5-szeresére, és az aktív (atorvasztatin és metabolitjai) HMG-CoA-reduktáz gátlók AUC-értékét 1,3-szorosára növelte. Ezért nagy mennyiségű grapefruit juice és atorvasztatin egyidejű alkalmazása nem javallt.

A citokróm P450 3A4 induktorai

Azon gyógyszerek {FANTÁZIA név}-re gyakorolt hatása, melyek a citokróm P450 3A4-et indukálják (pl. fenitoin vagy rifampicin), nem ismert. Ezen izoenzim egyéb szubsztrátjaival nem ismertek lehetséges kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexű, pl. III. csoportú antiarrhythmias gyógyszerek (amiodaron) esetén erre gondolni kell.

Más egyidejű terápiák

Gemfibrozil / fibrinsav származékok

Az atorvasztatin indukálta myopathia kockázata megnövekedhet fibrinsav származékokkal való együttadáskor. *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint az atorvasztatin glükuronid formájában történő metabolizációját a gemfibrozil gátolja. Ez az atorvasztatin plazmaszintjének növekedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Digoxin és 10 mg atorvasztatin többszöri dózisban való egyidejű bevétele a digoxin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját nem befolyásolta. Azonban a digoxin szintje kb. 20%-kal emelkedett a napi 80 mg atorvasztatin adagolását követően. Ez az interakció a membrántranszport-fehérje, P-glikoprotein gátlásával magyarázható. A digoxint szedő betegeket megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

{FANTÁZIA név} együttadása orális fogamzásgátlóval a noretiszteron és etinil-ösztadiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentráció-növekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell.

Kolesztipol

Kolesztipol és a {FANTÁZIA név} egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a kolesztipol és a {FANTÁZIA név} együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint a két gyógyszer monoterápiában való alkalmazása során.

Antacid

A {FANTÁZIA név} magnézium- vagy alumínium-hidroxid tartalmú antacidum-szuszpenziókkal együtt való bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.

Warfarin

A {FANTÁZIA név} és warfarin egyidejű bevétele az adagolás első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami a {FANTÁZIA név}-vel folytatott terápia 15 napja alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik warfarint szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket a {FANTÁZIA név}-vel egészítik ki.

Fenazon

A fenazon és a {FANTÁZIA név} ismételt együttes bevétele csekély vagy kimutathatatlan hatást gyakorolt a fenazon clearance-ére.

Cimetidin

Interakciós vizsgálatot végeztek cimetidinnel és a {FANTÁZIA név}-vel, melynek során kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

Amlodipin

Az atorvasztatin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját nem változtatta meg, ha 80 mg atorvasztatint adtak együtt 10 mg amlodipinnel.

Egyéb

Klinikai vizsgálatokban, melyekben a {FANTÁZIA név}-t vérnyomás-, illetve vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

4.6 Terhesség és szoptatás

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt terhesség és szoptatás ideje alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságosságát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.

Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin-kezelésekor, 20 mg/ttkg/nap feletti dózis adásánál (klinikai szisztémás expozíció) az utódok fejlődésének késleltetését és csökkent postnatalis túlélést figyeltek meg.

Patkányok anyatejében a plazmáéhoz hasonló atorvasztatin- és aktív metabolit- koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy anyagszere termékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A {FANTÁZIA név} csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A várható leggyakoribb nemkívánatos események főleg gastrointestinálisak: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, hasi fájdalom, melyek a kezelés folytatásával enyhülnek.

A {FANTÁZIA név}-nek tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a szakította félbe a klinikai vizsgálatokat.

Klinikai vizsgálatokból és a forgalombahozatalt követő széleskörű alkalmazásból nyert adatok alapján a {FANTÁZIA név} mellékhatás-profilját az alábbi csoportosítás mutatja be:

A nemkívánatos események előfordulási gyakoriság szerinti besorolása az alábbiak szerint történt: gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$, nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Anyagszere- és táplálkozási betegségek

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

Nem gyakori: anorexia, hányás.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: thrombocytopenia.

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: allergiás reakciók.

Nagyon ritka: anafilaxia.

Endokrin betegségek

Nem gyakori: alopecia, hyperglykaemia, hypoglykaemia, pancreatitis.

Pszichés zavarok

Gyakori: álmatlanság.

Nem gyakori: amnézia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás, szédülés, paraesthesia, hypaesthesia.

Nem gyakori: perifériás neuropathia.

Máj-, epebetegségek

Ritka: hepatitis, cholestaticus icterus.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrkütiés, pruritus.

Nem gyakori: urticaria.

Nagyon ritka: angioneuroticus oedema, hólyagos bőrkütiések (ideértve erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis).

A fül és a labyrinthus betegségei

Nem gyakori: tinnitus

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia, arthralgia.

Nem gyakori: myopathia.

Ritka: myositis, rhabdomyolysis.

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

Nem gyakori: impotencia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema.

Nem gyakori: rossz közérzet, hízás.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Mint más, HMG-CoA-reduktáz gátlók esetében, a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek körében is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez általában csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, ami nem igényelte a terápia megszakítását. Klinikailag jelentős emelkedést (több mint a normálérték felső határának 3-szorosa) a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,8%-ában fordult elő. Ezen emelkedések dóziszfüggő mértékben jelentkeztek, és minden betegben átmenetinek bizonyultak.

A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) -szint emelkedését (a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a {FANTÁZIA név}-t kapó betegek 2,5%-ában észlelték, hasonlóan a többi HMG-CoA-reduktáz gátlóhoz. A normálérték felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,4%-ában észlelték (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

A {FANTÁZIA név} túlادagolásának specifikus kezelése nincs. Túlادagoláskor tüneti, szükség esetén szupportív kezelést kell kezdeni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, és ellenőrizni kell a szérum CPK-értékeket. Az atorvasztatin nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance jelentős fokozódása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA-reduktáz gátló, ATC kód: C10AA05

Az atorvasztatin a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá (ami a szterolok, köztük a koleszterin prekursora is) történő átalakulás sebességmeghatározó enzimének, a HMG-CoA-reduktáznak a szelektív, kompetitív inhibitora. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be, és a perifériás szövetekhez történő tovább szállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) a VLDL-ből keletkezik, és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorokon keresztül bomlik le.

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

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

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

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és apolipoprotein-B-szintek csökkenése bizonyítottan a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett mortalitási és morbiditási vizsgálatokat még nem fejezték be.

Atherosclerosis

A Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL), azaz „Az atherosclerosis folyamatának visszafordítása agresszív lipidcsökkentéssel” vizsgálatban angiográfia alatt intravascularis ultrahangvizsgálattal (IVUS) mérték a 80 mg atorvasztatinnal végzett intenzív és a 40 mg pravasztatinnal végzett standard lipidcsökkentő kezelés koszorúerek atherosclerosisára kifejtett hatását coronaria-betegségben szenvedő betegekben. Ebben a randomizált, kettős-vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban annak kezdetén, illetve a vizsgálat 18. hónapjában 502 betegben végezték el az intravascularis ultrahangvizsgálatot. Az atorvasztatin-csoportban (n=253) az atherosclerosis nem progreddált.

Az atorvasztatin-csoportban az atheroma teljes térfogatában (az elsődleges vizsgált paraméter) a kiinduló értékhez képest -0,4% medián változást mértek (p=0,98), míg a pravasztatin-csoportban (n=249) a medián változás +2,7% volt (p=0,001). A pravasztatin és az atorvasztatin kezelések hatása között mért különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (p=0,02). Az intenzív lipidcsökkentő terápia cardiovascularis végpontokra (revascularisatio szükségessége, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, coronaria halálozás) kifejtett hatását ebben a vizsgálatban nem értékelték.

Az atorvasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) értékről átlagosan $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) értékre csökkent, ugyanakkor a pravasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) értékről átlagosan $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) értékre csökkent (p<0,0001). Az atorvasztatin ugyancsak szignifikánsan, 34,1%-kal csökkentette az átlagos összkoleszterinszintet (pravasztatin: -18,4%, p<0,0001), 20%-kal az átlagos trigliceridszintet (pravasztatin: -6,8%, p<0,0009) és 39,1%-kal az átlagos apolipoprotein-B-szintet (pravasztatin: -22,0%, p<0,0001). Az atorvasztatin 2,9%-kal növelte az átlagos HDL-koleszterinszintet (pravasztatin: +5,6%, p=nem szignifikáns). Az atorvasztatin-csoportban a C-reaktív protein (CRP) -szint átlagosan 36,4%-kal csökkent, a pravasztatin-csoportban észlelt 5,2%-os csökkenéshez képest (p<0,0001).

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

A két kezelési csoport biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatai hasonlóak voltak.

Akut coronaria szindróma

A MIRACL-vizsgálatban a 80 mg atorvasztatint értékelték 3086 (atorvasztatin n=1538; placebo n=1548), akut coronaria szindrómás betegben (non-Q myocardialis infarctus vagy instabil angina). A kezelés a kórházból való elbocsátás utáni akut fázisban indult, és 16 hétig tartott. A napi 80 mg atorvasztatin 16%-kal (p=0,048) csökkentette az elsődleges kombinált végpont kockázatát, amit a következőképp határoztak meg: bármely okból bekövetkező halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, újraélesztett szívmegeállás vagy hospitalizációt igénylő angina pectoris diagnosztizált myocardialis ischaemiával. Ez főleg a diagnosztizált myocardialis ischaemiával járó

angina pectoris rehospitalizációjának szignifikáns, 26%-os csökkenésének volt tulajdonítható ($p=0,018$). A többi másodlagos végpont önmagában nem érte el a statisztikailag szignifikáns értéket (összesítve: placebo: 22,2%, atorvasztatin 22,4%).

Az atorvasztatin biztonságossági profilja a MIRACL-vizsgálatban megegyezett a 4.8 pontban leírttal.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Angol-skandináv kardiológiai kimenetel vizsgálat) lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű koszorúér-betegségre gyakorolt hatását értékelték. A betegek hypertóniások voltak, 40-79 év közöttiek, még nem volt myocardialis infarctusuk vagy nem kezelték őket anginával, és összkoleszterinszintjük $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) volt. Ezen kívül minden betegnek legalább három további cardiovascularis kockázati tényezője is volt az előre meghatározott kockázati tényezők közül: férfi nem, ≥ 55 év, dohányzás, diabetes, koszorúér-betegség előfordulása első fokú rokonnál, összkoleszterin:HDL-koleszterin >6 , perifériás érbetegség, bal kamra hypertrophia, korábbi cerebrovascularis esemény, specifikus EKG-eltérések, proteinuria/albuminuria. Nem minden bevont beteget tekintettek nagy kockázatúnak az első cardiovascularis esemény szempontjából.

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

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázat csökkentő hatása a következő volt:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés (%) ¹	p-érték
Halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Összes cardiovascularis esemény és revascularisatio	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes coronaria esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹A 3,3 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

CHD = coronaria-betegség MI = myocardialis infarctus

Az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás nem csökkent szignifikáns mértékben (185 vs. 212 esemény, $p=0,17$ and 74 vs. 82 esemény, $p=0,51$). A nem szerinti alcsoport-analízisben (81% férfi, 19% nő) az atorvasztatin kedvező hatását csak férfiakban figyelték meg, de nők esetén nem lehetett megállapítani valószínűleg a nők alcsoportjában tapasztalt alacsony eseményszám miatt. Az összes és cardiovascularis mortalitás a nőbetegekben szám szerint magasabb volt, de ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns (38 vs. 30 és 17 vs. 12). Jelentős terápiás interakció volt a bázis antihipertenzív kezeléssel. Az elsődleges végpont (halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI) jelentősen csökkent az atorvasztatinnal és amlodipinnel kezelt betegekben (kockázati arány 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), de azokban nem, akiket atenolollal kezelték (kockázati arány 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis betegségre gyakorolt hatását a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (Együtműködésen alapuló atorvasztatin diabétesz vizsgálat) randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban is értékelték, 2-es típusú diabéteszben szenvedő, 40-75 éves betegek részvételével, akiknél előzőleg nem fordult elő cardiovascularis betegség, valamint LDL-koleszterin értékük $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl), triglicerid értékük $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) volt. Továbbá minden betegnél fennállt legalább egy a következő kockázati tényezők közül: hypertonia, dohányzás a vizsgálat ideje alatt, retinopathia, microalbuminuria vagy macroalbuminuria.

A betegek napi 10 mg atorvasztatint (n=1428) vagy placebót (n=1410) kaptak 3,9 évig (medián érték) tartó követési periódusban.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő volt:

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

¹A 3,9 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

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

Nem volt jele annak, hogy a terápiás hatásban különbség lenne a betegek nemét, életkorát vagy kiindulási LDL-koleszterinszintjét tekintve. Kedvező trend volt megfigyelhető a mortalitási arányban (82 haláleset a placebo- vs. 61 haláleset az atorvasztatin-csoportban p=0,0592).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Metabolizmus

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

Kiválasztás

Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Azonban úgy látszik, hogy a gyógyszer nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktáz gátló aktivitás felezési ideje a biológiaiilag aktív metabolitok miatt kb. 20-30 óra.

Különleges betegcsoportok

- Időskorúak: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idős egyéneknél, mint fiatal felnőttekben, ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása hasonló volt a fiatal betegpopulációkban tapasztaltakhoz.
- Gyermekek: Farmakokinetikai adatok gyermekekben nem állnak rendelkezésre.
- Nem szerinti: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (nők: általában 20%-kal magasabb a C_{max} , és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs szignifikáns különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentőségük.
- Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
- Májelégtelenség: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére) krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az atorvasztatin patkányban nem volt karcinogén. Az alkalmazott maximális adag 63-szorosa volt a maximális humán adagnak (napi 80 mg) testtömegkilogrammmra vonatkoztatva és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott $AUC_{(0-24)}$ értékeket alapul véve. Két évig tartó, egéren végzett vizsgálat során hím állatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális adaggal kezeltek; a testtömegkilogrammmra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint a legnagyobb humán adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az $AUC_{(0-24)}$ értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során metabolikus aktiválással vagy anélkül, és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy klasztogén hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalcium-karbonát
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Poliszorbát 80
Hidroxi-propil-cellulóz
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Polietilén-glikol
Titán-dioxid (E171)
Talkum

Szimetikon
Sztearát emulgeátorok
Szorbinsav
Candelilla viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékfólia csomagolás: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtabletta.
Kórházi csomagolás: 200 (10 x 20) vagy 500 filmtabletta.

A buborékfólia egy poliamid/alumínium fólia/polivinil-klorid formaképző rétegből és egy hátoldalból áll, mely lehet hővel zárt papír/poliészter/alumínium fólia/vinil borító vagy hővel zárt alumínium fólia/vinil borító.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

{Neve és címe}
<{Tel}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

1996.11.21./2001.10.31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]> [For referral procedures]
{Fantázia név} 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium [trihidrát] formájában) filmtablettaként.

Segédanyagok:

A {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta 131,22 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ovális, egyik oldalán mélynyomású „40”, másik oldalán „PD157” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypercholesterinaemia

A {FANTÁZIA név} diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére javasolt primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt.

A {FANTÁZIA név} homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszintjének csökkentésére is javasolt egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés megelőzése

A cardiovascularis események megelőzésére olyan betegekben, akiknél nagy az első cardiovascularis esemény kockázata (lásd 5.1 pont) a többi kockázati tényező korrekciójának kiegészítéseként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A {FANTÁZIA név} alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA név}-kezelés ideje alatt is folytatni kell.

Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a betegnél kapott terápiás válasz alapján kell megállapítani.

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

Az atorvasztatin napi adagját egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéstől függetlenül történhet.

Igazolt coronaria-betegségben vagy egyéb, atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú ischaemiás egyének esetén az ajánlott LDL-koleszterinszint <3 mmol/l (115 mg/dl) és az összkoleszterinszint <5 mmol/l (190 mg/dl).

Adaptálva a „Coronaria megbetegedés prevenciója a klinikai gyakorlatban: Az Európai és más Társaságok a Coronaria Prevenciójáért Második Közös Munkacsoportjának ajánlásai”, („Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention”), Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel eredményesen kezelhető. A terápiás válasz 2 héten belül mutatkozik, a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás a tartós kezelés során is fennáll.

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

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

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

Egy „compassionate use” vizsgálat 64 betege közül 46 esetében az igazolt LDL-receptorstátusz ismeretes volt. Ezen 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A legmagasabb alkalmazott napi dózis 80 mg atorvasztatin volt.

A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél az atorvasztatin adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be. Az atorvasztatin egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére alkalmazható, vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

A primer prevenciót célzó vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. A jelenlegi ajánlások szerint nagyobb adagok szükségesek az LDL-koleszterinszint eléréséhez.

Adagolás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél

A vesebetegségnek nincs hatása sem az atorvasztatin plazmakoncentrációjára, sem a {FANTÁZIA név} lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Alkalmazása időskorban

A hatékonyság és a biztonságosság – az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekegyógyászati alkalmazás

A gyermekegyógyászati alkalmazása csak szakorvosi felügyelet alatt végezhető.

A gyermekekre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos dyslipidaemiában, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagból állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag e betegpopuláció esetében naponta egyszer 10 mg atorvasztatin. Az adag a beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A fejlődésre vonatkozó biztonságossági adatokat ebben a populációban még nem értékelték.

4.3 Ellenjavallatok

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt olyan betegekben, akik:

- e készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek,
- aktív májbetegségben szenvednek vagy ha a szérum-transzamináz koncentrációi tisztázatlan okból tartósan a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkednek,
- myopathiában szenvednek,
- terhesek,
- szoptatnak,
- vagy fogamzóképes korban lévő nők, és a terhesség ellen nem védkeznek megfelelő módszerrel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májra gyakorolt hatások

A kezelés megkezdése előtt és a későbbiekben is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat. Azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodásra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik, májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázértékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázértékek tartósan meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát, ajánlott a {FANTÁZIA név} adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni (lásd 4.8 pont).

Fokozott óvatosságot igényel azon betegek {FANTÁZIA név}-kezelése, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak, és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel.

Vázizomra gyakorolt hatások

Az atorvasztatin, egyéb HMG-CoA-reduktázgátlókhoz hasonlóan, ritka esetekben hatással lehet a vázizomrendszerre, myalgiát, myositist és myopathiát okozva, melyek akár rhabdomyolysissé fokozódhatnak. A rhabdomyolysis potenciálisan életet fenyegető állapot, amit jelentős CPK-szint emelkedés (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan), myoglobinaemia és myoglobinuria jellemez, ami veseelégtelenséghez vezethet.

A terápia megkezdése előtt

Az atorvasztatin körültekintéssel kell rendelni azoknak a betegeknél, akiknél a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők vannak jelen. A sztatinterápia megkezdése előtt a kreatininfoszfokináz- (CPK) szintet meg kell mérni az alábbi esetekben:

- csökkent veseműködés,
- hypothyreosis,
- öröklődő vázizombetegségek az egyéni vagy családi kórelőzményben,
- sztatín vagy fibrát okozta izomtoxicitás előfordulása a kórelőzményben,
- májbetegség és/vagy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a kórelőzményben,
- idős korban (>70 év) a CPK-szint ellenőrzésének szükségességét meg kell fontolni egyéb, a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők függvényében.

Ezen esetekben a kezelés kockázata a lehetséges terápiás előnnyel szemben megfontolandó, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, a terápiát nem szabad elindítani.

A kreatinin-foszfokináz mérése

A kreatinin-foszfokináz (CPK) mérését nem szabad kimerítő fizikai tevékenység után, vagy bármilyen, a CPK-szint emelkedését magyarázó kiváltó tényező fennállásakor végezni, mivel ez az értékek értelmezését megnehezíti. Amennyiben a CPK-szint jelentősen (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, az értéket 5-7 nap múlva elvégzett méréssel ellenőrizni kell.

A kezelés alatt

- A betegnek szólni kell, hogy azonnal jelentse, ha izomfájdalmat, görcsöket vagy gyengeséget észlel, különösen, ha azt rosszullet vagy láz kíséri.
- Ha ilyen tünetek jelentkeznek atorvasztatin-kezelés során, a betegek CPK-szintjét ellenőrizni kell. Amennyiben a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladóan) emelkedett, a kezelést abba kell hagyni.
- Ha az izomtünetek súlyosak, és mindennapos problémákat okoznak, a kezelés megszakítását fontolóra kell venni, még akkor is, ha a CPK-szint nem haladja meg a normálérték felső határának ötszörösét.
- Ha a tünetek megszűnnek, és a CPK-szint normalizálódik, az atorvasztatin terápia újratekzdése, vagy alternatív sztatinterápia kezdése megfontolható a legalacsonyabb dózis adásával, szoros monitorozással.
- Az atorvasztatin-kezelést meg kell szakítani, ha a CPK-szint klinikailag jelentős mértékben (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan) emelkedik, vagy ha rhabdomyolysist lehet kórismézni ill. feltételezni.

A rhabdomyolysis kockázatát növeli az atorvasztatin egyidejű adása bizonyos szerekkel úgymint: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, egyéb fibrinsavszármazékok vagy HIV-proteáz gátlók (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A ritka, örökletes galaktóz-érzékenységben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében a gyógyszer szedése nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

HMG-CoA-reduktázgátlók és ciklosporin, fibrinsavszármazékok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, azol-típusú antimikotikumok vagy niacin egyttadása a myopathia kialakulásának kockázatát növeli, ami ritka esetekben rhabdomyolysishoz, ill. a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenséghez vezet. Ezért az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerterápiát az előny/kockázat alapján gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 3A4 enzim gátlói

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 metabolizálja. A {FANTÁZIA név}-t citokróm P450 3A4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin, klaritromicin, nefazodon, azol-típusú antimikotikumok: pl. itraconazol és HIV-proteáz-gátlók) egyttadva előfordulhat interakció. Egyidejű alkalmazásuk az atorvasztatin plazmaszintjét megnövelheti. Ezért az atorvasztatint e szerekkel egytt csak fokozott óvatossággal szabad egyttadni (lásd 4.4 pont).

A P-glikoprotein gátlói

Az atorvasztatin és metabolitjai a P-glikoprotein szubsztrátjai. A P-glikoprotein gátlói (pl. ciklosporin) megnövelhetik az atorvasztatin biohasznosulását.

Eritromicin, klaritromicin

A naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta négyszer 500 mg eritromicin, vagy a naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta kétszer 500 mg klaritromicin – a citokróm P450 3A4 ismert

gátlói – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte. A klaritromicin az atorvasztatin $C_{\max}$ - és AUC-értékét sorrendben 56%-kal, ill. 80%-kal emelte (lásd 4.4 pont).

Itrakonazol

Napi 40 mg atorvasztatin és napi 200 mg itrakonazol egyidejű alkalmazása az atorvasztatin AUC-értékét háromszorosára növelte.

Proteáz-gátlók

Az atorvasztatin és proteáz-gátlók – a citokróom P 450 3A4 ismert inhibitorai - egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.

Grapefruit juice

Egy vagy több olyan összetevőt tartalmaz, amelyek gátolják a CYP3A4-et, és ezáltal növelheti a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek plazmaszintjét. Egy 240 ml-es pohárnyi grapefruit juice fogyasztása az atorvasztatin AUC-értékének 37%-os emelkedését, és az aktív ortohidroxid-metabolit AUC-értékének 20,4%-os csökkenését idézte elő. Azonban nagy mennyiségben fogyasztott grapefruit juice (több mint 1,2 l, 5 napon át) az atorvasztatin AUC-értékét 2,5-szeresére, és az aktív (atorvasztatin és metabolitjai) HMG-CoA-reduktáz gátlók AUC-értékét 1,3-szorosára növelte. Ezért nagy mennyiségű grapefruit juice és atorvasztatin egyidejű alkalmazása nem javallt.

A citokróom P450 3A4 induktorai

Azon gyógyszerek {FANTÁZIA név}-re gyakorolt hatása, melyek a citokróom P450 3A4-et indukálják (pl. fenitoin vagy rifampicin), nem ismert. Ezen izoenzim egyéb szubsztrátjaival nem ismertek lehetséges kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexű, pl. III. csoportú antiarrhythmias gyógyszerek (amiodaron) esetén erre gondolni kell.

Más egyidejű terápiák

Gemfibrozil / fibrinsav származékok

Az atorvasztatin indukálta myopathia kockázata megnövekedhet fibrinsav származékokkal való együttadáskor. *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint az atorvasztatin glükuronid formájában történő metabolizációját a gemfibrozil gátolja. Ez az atorvasztatin plazmaszintjének növekedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Digoxin és 10 mg atorvasztatin többszöri dózisban való egyidejű bevétele a digoxin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját nem befolyásolta. Azonban a digoxin szintje kb. 20%-kal emelkedett a napi 80 mg atorvasztatin adagolását követően. Ez az interakció a membrántranszport-fehérje, P-glikoprotein gátlásával magyarázható. A digoxint szedő betegeket megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

{FANTÁZIA név} együttadása orális fogamzásgátlóval a noretiszteron és etinil-ösztadiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentráció-növekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell.

Kolesztipol

Kolesztipol és a {FANTÁZIA név} egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a kolesztipol és a {FANTÁZIA név} együttes

szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint a két gyógyszer monoterápiában való alkalmazása során.

Antacid

A {FANTÁZIA név} magnézium- vagy alumínium-hidroxid tartalmú antacidum-szuszpenziókkal együtt való bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.

Warfarin

A {FANTÁZIA név} és warfarin egyidejű bevétele az adagolás első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami a {FANTÁZIA név}-vel folytatott terápia 15 napja alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik warfarint szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket a {FANTÁZIA név}-vel egészítik ki.

Fenazon

A fenazon és a {FANTÁZIA név} ismételt együttes bevétele csekély vagy kimutathatatlan hatást gyakorolt a fenazon clearance-ére.

Cimetidin

Interakciós vizsgálatot végeztek cimetidinnel és a {FANTÁZIA név}-vel, melynek során kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

Amlodipin

Az atorvasztatin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját nem változtatta meg, ha 80 mg atorvasztatint adtak együtt 10 mg amlodipinnel.

Egyéb

Klinikai vizsgálatokban, melyekben a {FANTÁZIA név}-t vérnyomás-, illetve vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

4.6 Terhesség és szoptatás

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt terhesség és szoptatás ideje alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságosságát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.

Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók az embrió és a fœtus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin-kezelésekor, 20 mg/ttkg/nap feletti dózis adásánál (klinikai szisztémás expozíció) az utódok fejlődésének késleltetését és csökkent postnatalis túlélést figyeltek meg.

Patkányok anyatejében a plazmáéhoz hasonló atorvasztatin- és aktív metabolit- koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy anyagszere termékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A {FANTÁZIA név} csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A várható leggyakoribb nemkívánatos események főleg gastrointestinálisak: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, hasi fájdalom, melyek a kezelés folytatásával enyhülnek.

A {FANTÁZIA név}-nek tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a szakította félbe a klinikai vizsgálatokat.

Klinikai vizsgálatokból és a forgalombahozatalt követő széleskörű alkalmazásból nyert adatok alapján a {FANTÁZIA név} mellékhatás-profilját az alábbi csoportosítás mutatja be:

A nemkívánatos események előfordulási gyakoriság szerinti besorolása az alábbiak szerint történt: gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$, nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, émelygés, hasmenés.
Nem gyakori: anorexia, hányás.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: thrombocytopenia.

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: allergiás reakciók.
Nagyon ritka: anafilaxia.

Endokrin betegségek

Nem gyakori: alopecia, hyperglykaemia, hypoglykaemia, pancreatitis.

Pszichés zavarok

Gyakori: álmatlanság.
Nem gyakori: amnézia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás, szédülés, paraesthesia, hypaesthesia.
Nem gyakori: perifériás neuropathia.

Máj-, epebetegségek

Ritka: hepatitis, cholestaticus icterus.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrkütiés, pruritus.
Nem gyakori: urticaria.
Nagyon ritka: angioneuroticus oedema, hólyagos bőrkütiések (ideértve erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis).

A fül és a labyrinthus betegségei

Nem gyakori: tinnitus

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia, arthralgia.
Nem gyakori: myopathia.
Ritka: myositis, rhabdomyolysis.

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

Nem gyakori: impotencia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema.
Nem gyakori: rossz közérzet, hízás.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Mint más, HMG-CoA-reduktáz gátlók esetében, a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek körében is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez általában csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, ami nem igényelte a terápia megszakítását. Klinikailag jelentős emelkedést (több mint a normálérték felső határának 3-szorosa) a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,8%-ában fordult elő. Ezen emelkedések dózisfüggő mértékben jelentkeztek, és minden betegben átmenetinek bizonyultak.

A szérum kreatinfoszokináz (CPK) -szint emelkedését (a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a {FANTÁZIA név}-t kapó betegek 2,5%-ában észlelték, hasonlóan a többi HMG-CoA-reduktáz gátlóhoz. A normálérték felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,4%-ában észlelték (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

A {FANTÁZIA név} túlادagolásának specifikus kezelése nincs. Túlادagoláskor tüneti, szükség esetén szupportív kezelést kell kezdeni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, és ellenőrizni kell a szérum CPK-értékeket. Az atorvasztatin nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance jelentős fokozódása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA-reduktáz gátló, ATC kód: C10AA05

Az atorvasztatin a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá (ami a szterolok, köztük a koleszterin prekursora is) történő átalakulás sebességmeghatározó enzimének, a HMG-CoA-reduktáznak a szelektív, kompetitív inhibitora. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be, és a perifériás szövetekhez történő tovább szállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) a VLDL-ből keletkezik, és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorokon keresztül bomlik le.

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

Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL-részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás kifejezett és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL-részecskék

minőségének kedvező változásával egybekötve. Az atorvasztatin hatékonyan csökkenti az LDL-koleszterinszintet homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegekben. A betegek e csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.

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

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és apolipoprotein-B-szintek csökkenése bizonyítottan a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztattinnal végzett mortalitási és morbiditási vizsgálatokat még nem fejezték be.

Atherosclerosis

A Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL), azaz „Az atherosclerosis folyamatának visszafordítása agresszív lipidcsökkentéssel” vizsgálatban angiográfia alatt intravascularis ultrahangvizsgálattal (IVUS) mérték a 80 mg atorvasztattinnal végzett intenzív és a 40 mg pravasztattinnal végzett standard lipidcsökkentő kezelés koszorúerek atherosclerosisára kifejtett hatását coronaria-betegségben szenvedő betegekben. Ebben a randomizált, kettős-vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban annak kezdetén, illetve a vizsgálat 18. hónapjában 502 betegben végezték el az intravascularis ultrahangvizsgálatot. Az atorvasztatin-csoportban (n=253) az atherosclerosis nem progrediált.

Az atorvasztatin-csoportban az atheroma teljes térfogatában (az elsődleges vizsgált paraméter) a kiinduló értékhez képest -0,4% medián változást mértek (p=0,98), míg a pravasztatin-csoportban (n=249) a medián változás +2,7% volt (p=0,001). A pravasztatin és az atorvasztatin kezelések hatása között mért különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (p=0,02). Az intenzív lipidcsökkentő terápia cardiovascularis végpontokra (revascularisatio szükségessége, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, coronaria halálozás) kifejtett hatását ebben a vizsgálatban nem értékelték.

Az atorvasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 28) értékről átlagosan $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl ± 30) értékre csökkent, ugyanakkor a pravasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 26) értékről átlagosan $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (110 mg/dl ± 26) értékre csökkent (p<0,0001). Az atorvasztatin ugyancsak szignifikánsan, 34,1%-kal csökkentette az átlagos összkoleszterinszintet (pravasztatin: -18,4%, p<0,0001), 20%-kal az átlagos trigliceridszintet (pravasztatin: -6,8%, p<0,0009) és 39,1%-kal az átlagos apolipoprotein-B-szintet (pravasztatin: -22,0%, p<0,0001). Az atorvasztatin 2,9%-kal növelte az átlagos HDL-koleszterinszintet (pravasztatin: +5,6%, p=nem szignifikáns). Az atorvasztatin-csoportban a C-reaktív protein (CRP) -szint átlagosan 36,4%-kal csökkent, a pravasztatin-csoportban észlelt 5,2%-os csökkenéshez képest (p<0,0001).

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

A két kezelési csoport biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatai hasonlóak voltak.

Akut coronaria szindróma

A MIRACL-vizsgálatban a 80 mg atorvasztatint értékelték 3086 (atorvasztatin n=1538; placebo n=1548), akut coronaria szindrómás betegben (non-Q myocardialis infarctus vagy instabil angina). A kezelés a kórházból való elbocsátás utáni akut fázisban indult, és 16 hétig tartott. A napi 80 mg atorvasztatin 16%-kal (p=0,048) csökkentette az elsődleges kombinált végpont kockázatát, amit a

következésképp határoztak meg: bármely okból bekövetkező halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, újraélesztett szívmegállás vagy hospitalizációt igénylő angina pectoris diagnosztizált myocardialis ischaemiával. Ez főleg a diagnosztizált myocardialis ischaemiával járó angina pectoris rehospitalizációjának szignifikáns, 26%-os csökkenésének volt tulajdonítható ($p=0,018$). A többi másodlagos végpont önmagában nem érte el a statisztikailag szignifikáns értéket (összesítve: placebo: 22,2%, atorvasztatin 22,4%).

Az atorvasztatin biztonságossági profilja a MIRACL-vizsgálatban megegyezett a 4.8 pontban leírttal.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Angol-skandináv kardiológiai kimenetel vizsgálat) lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű koszorúér-betegségre gyakorolt hatását értékelték. A betegek hypertóniások voltak, 40-79 év közöttiek, még nem volt myocardialis infarctusuk vagy nem kezelték őket anginával, és összkoleszterinszintjük $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) volt. Ezen kívül minden betegnek legalább három további cardiovascularis kockázati tényezője is volt az előre meghatározott kockázati tényezők közül: férfi nem, ≥ 55 év, dohányzás, diabetes, koszorúér-betegség előfordulása első fokú rokonnál, összkoleszterin:HDL-koleszterin >6 , perifériás érbetegség, bal kamra hypertrophia, korábbi cerebrovascularis esemény, specifikus EKG-eltérések, proteinuria/albuminuria. Nem minden bevont beteget tekintettek nagy kockázatúnak az első cardiovascularis esemény szempontjából.

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

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázat csökkentő hatása a következő volt:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés (%) ¹	p-érték
Halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Összes cardiovascularis esemény és revascularisatio	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes coronaria esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹A 3,3 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

CHD = coronaria-betegség MI = myocardialis infarctus

Az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás nem csökkent szignifikáns mértékben (185 vs. 212 esemény, $p=0,17$ and 74 vs. 82 esemény, $p=0,51$). A nem szerinti alcsoport-analízisben (81% férfi, 19% nő) az atorvasztatin kedvező hatását csak férfiakban figyelték meg, de nők esetén nem lehetett megállapítani valószínűleg a nők alcsoportjában tapasztalt alacsony eseményszám miatt. Az összes és cardiovascularis mortalitás a nőbetegekben szám szerint magasabb volt, de ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns (38 vs. 30 és 17 vs. 12). Jelentős terápiás interakció volt a bázis antihipertenzív kezeléssel. Az elsődleges végpont (halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI) jelentősen csökkent az atorvasztatinnal és amlodipinnel kezelt betegekben (kockázati arány 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), de azokban nem, akiket atenolollal kezelték (kockázati arány 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis betegségre gyakorolt hatását a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (Együtműködésen alapuló atorvasztatin diabétesz vizsgálat) randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban is értékelték, 2-es típusú diabéteszben szenvedő, 40-75 éves betegek részvételével, akiknél előzőleg nem fordult elő cardiovascularis betegség, valamint LDL-koleszterin értékük $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl),

triglicerid értékük $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) volt. Továbbá minden betegnél fennállt legalább egy a következő kockázati tényezők közül: hypertonia, dohányzás a vizsgálat ideje alatt, retinopathia, microalbuminuria vagy macroalbuminuria.

A betegek napi 10 mg atorvasztatint (n=1428) vagy placebót (n=1410) kaptak 3,9 évig (medián érték) tartó követési periódusban.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő volt:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés ¹ (%)	p-érték
Fő cardiovascularis események (halálos és nem halálos kimenetű AMI, silent MI, akut CHD halál, instabil angina, CABG, PTCA, revascularizatio, stroke)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (halálos és nem halálos kimenetű AMI, silent MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Stroke (halálos és nem halálos kimenetű)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹A 3,9 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

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

Nem volt jele annak, hogy a terápiás hatásban különbség lenne a betegek nemét, életkorát vagy kiindulási LDL-koleszterinszintjét tekintve. Kedvező trend volt megfigyelhető a mortalitási arányban (82 halálest a placebo- vs. 61 halálest az atorvasztatin-csoportban p=0,0592).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Metabolizmus

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β -oxidációs termékekkel metabolizálja. Egyéb metabolikus utakon kívül ezek a termékek glükuronidizáció útján tovább metabolizálódnak. *In vitro* a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a

parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő inhibitoros aktivitás mintegy 70%-a az aktív metabolitoknak tulajdonítható.

Kiválasztás

Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Azonban úgy látszik, hogy a gyógyszer nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktáz gátló aktivitás felezési ideje a biológiaiilag aktív metabolitok miatt kb. 20-30 óra.

Különleges betegcsoportok

- Időskorúak: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idős egyéneknél, mint fiatal felnőttekben, ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása hasonló volt a fiatal betegpopulációkban tapasztaltakhoz.
- Gyermekek: Farmakokinetikai adatok gyermekekben nem állnak rendelkezésre.
- Nem szerinti: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (nők: általában 20%-kal magasabb a C_{max} , és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs szignifikáns különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentőségük.
- Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
- Májelégtelenség: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére) krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az atorvasztatin patkányban nem volt karcinogén. Az alkalmazott maximális adag 63-szorosa volt a maximális humán adagnak (napi 80 mg) testtömegkilogrammmra vonatkoztatva és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott $AUC_{(0-24)}$ értékeket alapul véve. Két évig tartó, egéren végzett vizsgálat során hím állatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális adaggal kezeltek; a testtömegkilogrammmra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint a legnagyobb humán adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az $AUC_{(0-24)}$ értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során metabolikus aktiválással vagy anélkül, és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy klasztogén hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalcium-karbonát
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Poliszorbát 80
Hidroxi-propil-cellulóz
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Polietilén-glikol
Titán-dioxid (E171)
Talkum

Szimetikon
Sztearát emulgeátorok
Szorbinsav
Candelilla viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékfólia csomagolás: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtabletta.
Kórházi csomagolás: 200 (10 x 20) vagy 500 filmtabletta.

A buborékfólia egy poliamid/alumínium fólia/polivinil-klorid formaképző rétegből és egy hátoldalból áll, mely lehet hővel zárt papír/poliészter/alumínium fólia/vinil borító vagy hővel zárt alumínium fólia/vinil borító.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

{Neve és címe}
<{Tel}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

1996.11.21./2001.10.31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

<[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]> [For referral procedures]
{Fantázia név} 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium [trihidrát] formájában) filmtablettaként.

Segédanyagok:

A {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta 262,44 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ovális, egyik oldalán mélynyomású „80”, másik oldalán „PD158” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypercholesterinaemia

A {FANTÁZIA név} diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére javasolt primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt.

A {FANTÁZIA név} homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszintjének csökkentésére is javasolt egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

A cardiovascularis események megelőzésére olyan betegekben, akiknél nagy az első cardiovascularis esemény kockázata (lásd 5.1 pont) a többi kockázati tényező korrekciójának kiegészítéseként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A {FANTÁZIA név} alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, amit a {FANTÁZIA név}-kezelés ideje alatt is folytatni kell.

Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterinszint, a kezelés célja és a betegnél kapott terápiás válasz alapján kell megállapítani.

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

Az atorvasztatin napi adagját egyszerre kell bevenni, ami bármelyik napszakban, étkezéstől függetlenül történhet.

Igazolt coronaria-betegségben vagy egyéb, atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú ischaemiás egyének esetén az ajánlott LDL-koleszterinszint <3 mmol/l (115 mg/dl) és az összkoleszterinszint <5 mmol/l (190 mg/dl).

Adaptálva a „Coronaria megbetegedés prevenciója a klinikai gyakorlatban: Az Európai és más Társaságok a Coronaria Prevenciójáért Második Közös Munkacsoportjának ajánlásai”, („Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention”), Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primer hypercholesterinaemia és kombinált (kevert) hyperlipidaemia

A betegek többsége naponta egyszer 10 mg {FANTÁZIA név}-vel eredményesen kezelhető. A terápiás válasz 2 héten belül mutatkozik, a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás a tartós kezelés során is fennáll.

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia

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

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia

Egy „compassionate use” vizsgálat 64 betege közül 46 esetében az igazolt LDL-receptorstátusz ismeretes volt. Ezen 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A legmagasabb alkalmazott napi dózis 80 mg atorvasztatin volt.

A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél az atorvasztatin adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be. Az atorvasztatin egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére alkalmazható, vagy akkor, ha ezen eljárások nem állnak rendelkezésre.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

A primer prevenciót célzó vizsgálatokban az adag 10 mg/nap volt. A jelenlegi ajánlások szerint nagyobb adagok szükségesek az LDL-koleszterinszint eléréséhez.

Adagolás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél

A vesebetegségnek nincs hatása sem az atorvasztatin plazmakoncentrációjára, sem a {FANTÁZIA név} lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Alkalmazása időskorban

A hatékonyság és a biztonságosság - az ajánlott adagolás mellett - a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekegyógyászati alkalmazás

A gyermekegyógyászati alkalmazása csak szakorvosi felügyelet alatt végezhető.

A gyermekekre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos dyslipidaemiában, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagból állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag e betegpopuláció esetében naponta egyszer 10 mg atorvasztatin. Az adag a beteg tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A fejlődésre vonatkozó biztonságossági adatokat ebben a populációban még nem értékelték.

4.3 Ellenjavallatok

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt olyan betegekben, akik:

- e készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek,
- aktív májbetegségben szenvednek vagy ha a szérum-transzamináz koncentrációi tisztázatlan okból tartósan a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkednek,
- myopathiában szenvednek,
- terhesek,
- szoptatnak,
- vagy fogamzóképes korban lévő nők, és a terhesség ellen nem védkeznek megfelelő módszerrel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májra gyakorolt hatások

A kezelés megkezdése előtt és a későbbiekben is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat. Azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodásra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik, májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminázértékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminázértékek tartósan meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát, ajánlott a {FANTÁZIA név} adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni (lásd 4.8 pont).

Fokozott óvatosságot igényel azon betegek {FANTÁZIA név}-kezelése, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak, és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel.

Vázizomra gyakorolt hatások

Az atorvasztatin, egyéb HMG-CoA-reduktázgátlókhoz hasonlóan, ritka esetekben hatással lehet a vázizomrendszerre, myalgiát, myositist és myopathiát okozva, melyek akár rhabdomyolysissé fokozódhatnak. A rhabdomyolysis potenciálisan életet fenyegető állapot, amit jelentős CPK-szint emelkedés (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan), myoglobinaemia és myoglobinuria jellemez, ami veseelégtelenséghez vezethet.

A terápia megkezdése előtt

Az atorvasztatin körültekintéssel kell rendelni azoknak a betegeknél, akiknél a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők vannak jelen. A sztatinterápia megkezdése előtt a kreatininfoszfokináz- (CPK) szintet meg kell mérni az alábbi esetekben:

- csökkent veseműködés,
- hypothyreosis,
- öröklődő vázizombetegségek az egyéni vagy családi kórelőzményben,
- sztatint vagy fibrát okozta izomtoxicitás előfordulása a kórelőzményben,
- májbetegség és/vagy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a kórelőzményben,
- idős korban (>70 év) a CPK-szint ellenőrzésének szükségességét meg kell fontolni egyéb, a rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők függvényében.

Ezen esetekben a kezelés kockázata a lehetséges terápiás előnnyel szemben megfontolandó, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, a terápiát nem szabad elindítani.

A kreatinin-foszfokináz mérése

A kreatinin-foszfokináz (CPK) mérését nem szabad kimerítő fizikai tevékenység után, vagy bármilyen, a CPK-szint emelkedését magyarázó kiváltó tényező fennállásakor végezni, mivel ez az értékek értelmezését megnehezíti. Amennyiben a CPK-szint jelentősen (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó mértékben) emelkedett a vizsgálat megkezdésekor, az értéket 5-7 nap múlva elvégzett méréssel ellenőrizni kell.

A kezelés alatt

- A betegnek szólni kell, hogy azonnal jelentse, ha izomfájdalmat, görcsöket vagy gyengeséget észlel, különösen, ha azt rosszullet vagy láz kíséri.
- Ha ilyen tünetek jelentkeznek atorvasztatin-kezelés során, a betegek CPK-szintjét ellenőrizni kell. Amennyiben a CPK-szint jelentős mértékben (a normálérték felső határának ötszörösét meghaladóan) emelkedett, a kezelést abba kell hagyni.
- Ha az izomtünetek súlyosak, és mindennapos problémákat okoznak, a kezelés megszakítását fontolóra kell venni, még akkor is, ha a CPK-szint nem haladja meg a normálérték felső határának ötszörösét.
- Ha a tünetek megszűnnek, és a CPK-szint normalizálódik, az atorvasztatin terápia újratekzdése, vagy alternatív sztatinterápia kezdése megfontolható a legalacsonyabb dózis adásával, szoros monitorozással.
- Az atorvasztatin-kezelést meg kell szakítani, ha a CPK-szint klinikailag jelentős mértékben (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladóan) emelkedik, vagy ha rhabdomyolysist lehet kórismézni ill. feltételezni.

A rhabdomyolysis kockázatát növeli az atorvasztatin egyidejű adása bizonyos szerekkel úgymint: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, egyéb fibrinsavszármazékok vagy HIV-proteáz gátlók (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A ritka, örökletes galaktóz-érzékenységben, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében a gyógyszer szedése nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

HMG-CoA-reduktázgátlók és ciklosporin, fibrinsavszármazékok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, azol-típusú antimikotikumok vagy niacin egyttadása a myopathia kialakulásának kockázatát növeli, ami ritka esetekben rhabdomyolysishez, ill. a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenséghez vezet. Ezért az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerterápiát az előny/kockázat alapján gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 3A4 enzim gátlói

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 metabolizálja. A {FANTÁZIA név}-t citokróm P450 3A4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin, klaritromicin, nefazodon, azol-típusú antimikotikumok: pl. itraconazol és HIV-proteáz-gátlók) egyttadva előfordulhat interakció. Egyidejű alkalmazásuk az atorvasztatin plazmaszintjét megnövelheti. Ezért az atorvasztatint e szerekkel együtt csak fokozott óvatossággal szabad egyttadni (lásd 4.4 pont).

A P-glikoprotein gátlói

Az atorvasztatin és metabolitjai a P-glikoprotein szubsztrátjai. A P-glikoprotein gátlói (pl. ciklosporin) megnövelhetik az atorvasztatin biohasznosulását.

Eritromicin, klaritromicin

A naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta négyszer 500 mg eritromicin, vagy a naponta egyszer 10 mg atorvasztatin és naponta kétszer 500 mg klaritromicin – a citokróm P450 3A4 ismert gátlói – egyttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte. A

klaritromicin az atorvasztatin $C_{\max}$ - és AUC-értékét sorrendben 56%-kal, ill. 80%-kal emelte (lásd 4.4 pont).

Itrakonazol

Napi 40 mg atorvasztatin és napi 200 mg itrakonazol egyidejű alkalmazása az atorvasztatin AUC-értékét háromszorosára növelte.

Proteáz-gátlók

Az atorvasztatin és proteáz-gátlók – a citokróm P 450 3A4 ismert inhibitorai – egyidejű alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.

Grapefruit juice

Egy vagy több olyan összetevőt tartalmaz, amelyek gátolják a CYP3A4-et, és ezáltal növelheti a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek plazmaszintjét. Egy 240 ml-es pohárnyi grapefruit juice fogyasztása az atorvasztatin AUC-értékének 37%-os emelkedését, és az aktív ortohidroxid-metabolit AUC-értékének 20,4%-os csökkenését idézte elő. Azonban nagy mennyiségben fogyasztott grapefruit juice (több mint 1,2 l, 5 napon át) az atorvasztatin AUC-értékét 2,5-szeresére, és az aktív (atorvasztatin és metabolitjai) HMG-CoA-reduktáz gátlók AUC-értékét 1,3-szorosára növelte. Ezért nagy mennyiségű grapefruit juice és atorvasztatin egyidejű alkalmazása nem javallt.

A citokróm P450 3A4 induktorai

Azon gyógyszerek {FANTÁZIA név}-re gyakorolt hatása, melyek a citokróm P450 3A4-et indukálják (pl. fenitoin vagy rifampicin), nem ismert. Ezen izoenzim egyéb szubsztrátjaival nem ismertek lehetséges kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexű, pl. III. csoportú antiarrhythmias gyógyszerek (amiodaron) esetén erre gondolni kell.

Más egyidejű terápiák

Gemfibrozil / fibrinsav származékok

Az atorvasztatin indukálta myopathia kockázata megnövekedhet fibrinsav származékokkal való együttadáskor. *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint az atorvasztatin glükuronid formájában történő metabolizációját a gemfibrozil gátolja. Ez az atorvasztatin plazmaszintjének növekedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Digoxin és 10 mg atorvasztatin többszöri dózisban való egyidejű bevétele a digoxin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját nem befolyásolta. Azonban a digoxin szintje kb. 20%-kal emelkedett a napi 80 mg atorvasztatin adagolását követően. Ez az interakció a membrántranszport-fehérje, P-glikoprotein gátlásával magyarázható. A digoxint szedő betegeket megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

{FANTÁZIA név} együttadása orális fogamzásgátlóval a noretiszteron és etinil-ösztadiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentráció-növekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell.

Kolesztipol

Kolesztipol és a {FANTÁZIA név} egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a kolesztipol és a {FANTÁZIA név} együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint a két gyógyszer monoterápiában való alkalmazása során.

Antacid

A {FANTÁZIA név} magnézium- vagy alumínium-hidroxid tartalmú antacidum-szuszpenziókkal együtt való bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.

Warfarin

A {FANTÁZIA név} és warfarin egyidejű bevétele az adagolás első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami a {FANTÁZIA név}-vel folytatott terápia 15 napja alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik warfarint szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket a {FANTÁZIA név}-vel egészítik ki.

Fenazon

A fenazon és a {FANTÁZIA név} ismételt együttes bevétele csekély vagy kimutathatatlan hatást gyakorolt a fenazon clearance-ére.

Cimetidin

Interakciós vizsgálatot végeztek cimetidinnel és a {FANTÁZIA név}-vel, melynek során kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

Amlodipin

Az atorvasztatin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját nem változtatta meg, ha 80 mg atorvasztatint adtak együtt 10 mg amlodipinnel.

Egyéb

Klinikai vizsgálatokban, melyekben a {FANTÁZIA név}-t vérnyomás-, illetve vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg.

4.6 Terhesség és szoptatás

A {FANTÁZIA név} ellenjavallt terhesség és szoptatás ideje alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságosságát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.

Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin-kezelésekor, 20 mg/ttkg/nap feletti dózis adásánál (klinikai szisztémás expozíció) az utódok fejlődésének késleltetését és csökkent postnatalis túlélést figyeltek meg.

Patkányok anyatejében a plazmáéhoz hasonló atorvasztatin- és aktív metabolit- koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy anyagszere termékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A {FANTÁZIA név} csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A várható leggyakoribb nemkívánatos események főleg gastrointestinálisak: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, hasi fájdalom, melyek a kezelés folytatásával enyhülnek.

A {FANTÁZIA név}-nek tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a szakította félbe a klinikai vizsgálatokat.

Klinikai vizsgálatokból és a forgalombahozatalt követő széleskörű alkalmazásból nyert adatok alapján a {FANTÁZIA név} mellékhatás-profilját az alábbi csoportosítás mutatja be:

A nemkívánatos események előfordulási gyakoriság szerinti besorolása az alábbiak szerint történt: gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$, nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: obstipatio, flatulentia, dyspepsia, émelygés, hasmenés.
Nem gyakori: anorexia, hányás.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: thrombocytopenia.

Immunrendszeri betegségek

Gyakori: allergiás reakciók.
Nagyon ritka: anafilaxia.

Endokrin betegségek

Nem gyakori: alopecia, hyperglykaemia, hypoglykaemia, pancreatitis.

Pszichés zavarok

Gyakori: álmatlanság.
Nem gyakori: amnézia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás, szédülés, paraesthesia, hypaesthesia.
Nem gyakori: perifériás neuropathia.

Máj-, epebetegségek

Ritka: hepatitis, cholestaticus icterus.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrküetés, pruritus.
Nem gyakori: urticaria.
Nagyon ritka: angioneuroticus oedema, hólyagos bőrküetések (ideértve erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis).

A fül és a labyrinthus betegségei

Nem gyakori: tinnitus

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia, arthralgia.
Nem gyakori: myopathia.

Ritka: myositis, rhabdomyolysis.

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

Nem gyakori: impotencia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema.

Nem gyakori: rossz közérzet, hízás.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Mint más, HMG-CoA-reduktáz gátlók esetében, a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek körében is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez általában csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, ami nem igényelte a terápia megszakítását. Klinikailag jelentős emelkedést (több mint a normálérték felső határának 3-szorosa) a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,8%-ában fordult elő. Ezen emelkedések dózisfüggő mértékben jelentkeztek, és minden betegben átmenetinek bizonyultak.

A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) -szint emelkedését (a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a {FANTÁZIA név}-t kapó betegek 2,5%-ában észlelték, hasonlóan a többi HMG-CoA-reduktáz gátlóhoz. A normálérték felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a {FANTÁZIA név}-vel kezelt betegek 0,4%-ában észlelték (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

A {FANTÁZIA név} túlادagolásának specifikus kezelése nincs. Túlادagoláskor tüneti, szükség esetén szupportív kezelést kell kezdeni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, és ellenőrizni kell a szérum CPK-értékeket. Az atorvasztatin nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance jelentős fokozódása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA-reduktáz gátló, ATC kód: C10AA05

Az atorvasztatin a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá (ami a szterolok, köztük a koleszterin prekursora is) történő átalakulás sebességmeghatározó enzimének, a HMG-CoA-reduktáznak a szelektív, kompetitív inhibitora. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be, és a perifériás szövetekhez történő tovább szállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) a VLDL-ből keletkezik, és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorokon keresztül bomlik le.

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

Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL-részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás kifejezett és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL-részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. Az atorvasztatin hatékonyan csökkenti az

LDL-koleszterinszintet homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegekben. A betegek e csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.

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

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és apolipoprotein-B-szintek csökkenése bizonyítottan a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztattinnal végzett mortalitási és morbiditási vizsgálatokat még nem fejezték be.

Atherosclerosis

A Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL), azaz „Az atherosclerosis folyamatának visszafordítása agresszív lipidcsökkentéssel” vizsgálatban angiográfia alatt intravascularis ultrahangvizsgálattal (IVUS) mérték a 80 mg atorvasztattinnal végzett intenzív és a 40 mg pravasztattinnal végzett standard lipidcsökkentő kezelés koszorúerek atherosclerosisára kifejtett hatását coronaria-betegségben szenvedő betegekben. Ebben a randomizált, kettős-vak, multicentrikus, kontrolllos klinikai vizsgálatban annak kezdetén, illetve a vizsgálat 18. hónapjában 502 betegben végezték el az intravascularis ultrahangvizsgálatot. Az atorvasztatin-csoportban (n=253) az atherosclerosis nem progreddált.

Az atorvasztatin-csoportban az atheroma teljes térfogatában (az elsődleges vizsgált paraméter) a kiinduló értékhez képest -0,4% medián változást mértek (p=0,98), míg a pravasztatin-csoportban (n=249) a medián változás +2,7% volt (p=0,001). A pravasztatin és az atorvasztatin kezelések hatása között mért különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (p=0,02). Az intenzív lipidcsökkentő terápia cardiovascularis végpontokra (revascularisatio szükségessége, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, coronaria halálozás) kifejtett hatását ebben a vizsgálatban nem értékelték.

Az atorvasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 28) értékről átlagosan $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl ± 30) értékre csökkent, ugyanakkor a pravasztatin-csoportban az LDL-koleszterinszint a kiindulási $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 26) értékről átlagosan $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (110 mg/dl ± 26) értékre csökkent (p<0,0001). Az atorvasztatin ugyancsak szignifikánsan, 34,1%-kal csökkentette az átlagos összkoleszterinszintet (pravasztatin: -18,4%, p<0,0001), 20%-kal az átlagos trigliceridszintet (pravasztatin: -6,8%, p<0,0009) és 39,1%-kal az átlagos apolipoprotein-B-szintet (pravasztatin: -22,0%, p<0,0001). Az atorvasztatin 2,9%-kal növelte az átlagos HDL-koleszterinszintet (pravasztatin: +5,6%, p=nem szignifikáns). Az atorvasztatin-csoportban a C-reaktív protein (CRP) -szint átlagosan 36,4%-kal csökkent, a pravasztatin-csoportban észlelt 5,2%-os csökkenéshez képest (p<0,0001).

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

A két kezelési csoport biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó adatai hasonlóak voltak.

Akut coronaria szindróma

A MIRACL-vizsgálatban a 80 mg atorvasztatint értékelték 3086 (atorvasztatin n=1538; placebo n=1548), akut coronaria szindrómás betegben (non-Q myocardialis infarctus vagy instabil angina). A kezelés a kórházból való elbocsátás utáni akut fázisban indult, és 16 hétig tartott. A napi 80 mg atorvasztatin 16%-kal (p=0,048) csökkentette az elsődleges kombinált végpont kockázatát, amit a következőképp határoztak meg: bármely okból bekövetkező halál, nem halálos kimenetelű

myocardialis infarctus, újraélesztett szívmegállás vagy hospitalizációt igénylő angina pectoris diagnosztizált myocardialis ischaemiával. Ez főleg a diagnosztizált myocardialis ischaemiával járó angina pectoris rehospitalizációjának szignifikáns, 26%-os csökkenésének volt tulajdonítható ($p=0,018$). A többi másodlagos végpont önmagában nem érte el a statisztikailag szignifikáns értéket (összesítve: placebo: 22,2%, atorvasztatin 22,4%).

Az atorvasztatin biztonságossági profilja a MIRACL-vizsgálatban megegyezett a 4.8 pontban leírttal.

Cardiovascularis megbetegedés prevenciója

Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Angol-skandináv kardiológiai kimenetel vizsgálat) lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű koszorúér-betegségre gyakorolt hatását értékelték. A betegek hypertóniások voltak, 40-79 év közöttiek, még nem volt myocardialis infarctusuk vagy nem kezelték őket anginával, és összkoleszterinszintjük $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) volt. Ezen kívül minden betegnek legalább három további cardiovascularis kockázati tényezője is volt az előre meghatározott kockázati tényezőkből: férfi nem, ≥ 55 év, dohányzás, diabetes, koszorúér-betegség előfordulása első fokú rokonnál, összkoleszterin:HDL-koleszterin >6 , perifériás érbetegség, bal kamra hypertrophia, korábbi cerebrovascularis esemény, specifikus EKG-eltérések, proteinuria/albuminuria. Nem minden bevont beteget tekintettek nagy kockázatúnak az első cardiovascularis esemény szempontjából.

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

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázat csökkentő hatása a következő volt:

Esemény	Relatív kockázat csökkenés (%)	Események száma (atorvasztatin vs placebo)	Abszolút kockázat csökkenés (%) ¹	p-érték
Halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Összes cardiovascularis esemény és revascularisatio	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Összes coronaria esemény	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹A 3,3 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva
CHD = coronaria-betegség MI = myocardialis infarctus

Az összmortalitás és a cardiovascularis mortalitás nem csökkent szignifikáns mértékben (185 vs. 212 esemény, $p=0,17$ and 74 vs. 82 esemény, $p=0,51$). A nem szerinti alcsoport-analízisben (81% férfi, 19% nő) az atorvasztatin kedvező hatását csak férfiakban figyelték meg, de nők esetén nem lehetett megállapítani valószínűleg a nők alcsoportjában tapasztalt alacsony eseményszám miatt. Az összes és cardiovascularis mortalitás a nőbetegekben szám szerint magasabb volt, de ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns (38 vs. 30 és 17 vs. 12). Jelentős terápiás interakció volt a bázis antihipertenzív kezeléssel. Az elsődleges végpont (halálos kimenetelű CHD és nem halálos kimenetelű MI) jelentősen csökkent az atorvasztatinnal és amlodipinnel kezelt betegekben (kockázati arány 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), de azokban nem, akiket atenolollal kezelték (kockázati arány 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Az atorvasztatin halálos és nem halálos kimenetelű cardiovascularis betegségre gyakorolt hatását a Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (Együtműködésen alapuló atorvasztatin diabétesz vizsgálat) randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban is értékelték, 2-es típusú diabéteszben szenvedő, 40-75 éves betegek részvételével, akiknél előzőleg nem fordult elő cardiovascularis betegség, valamint LDL-koleszterin értékük $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl), triglicerid értékük $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) volt. Továbbá minden betegnél fennállt legalább egy a

következő kockázati tényezők: hypertonia, dohányzás a vizsgálat ideje alatt, retinopathia, microalbuminuria vagy macroalbuminuria.

A betegek napi 10 mg atorvasztatint (n=1428) vagy placebót (n=1410) kaptak 3,9 évig (medián érték) tartó követési periódusban.

Az atorvasztatin abszolút és relatív kockázatsökkentő hatása a következő volt:

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

¹A 3,9 éves (medián érték) utánkövetés során előforduló események nyers arányának különbségén alapulva

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

Nem volt jele annak, hogy a terápiás hatásban különbség lenne a betegek nemét, életkorát vagy kiindulási LDL-koleszterinszintjét tekintve. Kedvező trend volt megfigyelhető a mortalitási arányban (82 haláleset a placebo- vs. 61 haláleset az atorvasztatin-csoportban p=0,0592).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Metabolizmus

Az atorvasztatint a citokróm P450 3A4 orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β -oxidációs termékekké metabolizálja. Egyéb metabolikus utakon kívül ezek a termékek glükuronidizáció útján tovább metabolizálódnak. *In vitro* a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a

parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő inhibitoros aktivitás mintegy 70%-a az aktív metabolitoknak tulajdonítható.

Kiválasztás

Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Azonban úgy látszik, hogy a gyógyszer nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktáz gátló aktivitás felezési ideje a biológiaiilag aktív metabolitok miatt kb. 20-30 óra.

Különleges betegcsoportok

- Időskorúak: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idős egyéneknél, mint fiatal felnőttekben, ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása hasonló volt a fiatal betegpopulációkban tapasztaltakhoz.
- Gyermekek: Farmakokinetikai adatok gyermekekben nem állnak rendelkezésre.
- Nem szerinti: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (nők: általában 20%-kal magasabb a C_{max} , és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs szignifikáns különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentőségük.
- Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
- Májelégtelenség: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére) krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az atorvasztatin patkányban nem volt karcinogén. Az alkalmazott maximális adag 63-szorosa volt a maximális humán adagnak (napi 80 mg) testtömegkilogrammmra vonatkoztatva és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott $AUC_{(0-24)}$ értékeket alapul véve. Két évig tartó, egéren végzett vizsgálat során hím állatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális adaggal kezeltek; a testtömegkilogrammmra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint a legnagyobb humán adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az $AUC_{(0-24)}$ értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során metabolikus aktiválással vagy anélkül, és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy klasztogén hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a hím ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalcium-karbonát
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Poliszorbát 80
Hidroxi-propil-cellulóz
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz
Polietilén-glikol
Titán-dioxid (E171)
Talkum

Szimetikon
Sztearát emulgeátorok
Szorbinsav
Candelilla viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékfólia csomagolás: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtabletta.
Kórházi csomagolás: 200 (10 x 20) vagy 500 filmtabletta.

A buborékfólia egy poliamid/alumínium fólia/polivinil-klorid formaképző rétegből és egy hátoldalból áll, mely lehet hővel zárt papír/poliészter/alumínium fólia/vinil borító vagy hővel zárt alumínium fólia/vinil borító.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

{Neve és címe}
<{Tel}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2001.08.08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKFÓLIA CSOMAGOLÁS DOBOZA (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettás buborékfóliához)

A KÓRHÁZI CSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (200 vagy 500 tablettás buborékfóliához)

1. A GYÓGYSZER NEVE

{FANTÁZIA név} 10 mg filmdoboz
Atorvasztatin-kalcium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg atorvasztatin filmdobozként (kalciumsó-trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

4 tablettát
7 tablettát
10 tablettát
14 tablettát
20 tablettát
28 tablettát
30 tablettát
50 tablettát
56 tablettát
84 tablettát
98 tablettát
100 tablettát
200 tablettát
500 tablettát

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Alkalmazza orvosa utasítása szerint.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A doboz az Ön védelme érdekében van lezárva.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

8. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

<[A tagállam tölti ki]>
{Név és cím}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

<[A tagállam tölti ki]>

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

{FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

{FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta
Atorvasztatin-kalcium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

<[A tagállam tölti ki]>
{Név}

3. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

{7 tablettás buborékfóliához – a hét napjainak rövidítése szerepelhet a fólián minden tablettánál azaz:
HÉTFŐ, KEDD, SZE., CSÜT., PÉNT., SZO., VAS

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKFÓLIA CSOMAGOLÁS DOBOZA (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettás buborékfóliához)

A KÓRHÁZI CSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (200 vagy 500 tablettás buborékfóliához)

1. A GYÓGYSZER NEVE

{FANTÁZIA név} 20 mg filmdoboz
Atorvasztatin-kalcium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg atorvasztatin filmdobozként (kalciumsó-trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információk a betegájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

4 tablettát
7 tablettát
10 tablettát
14 tablettát
20 tablettát
28 tablettát
30 tablettát
50 tablettát
56 tablettát
84 tablettát
98 tablettát
100 tablettát
200 tablettát
500 tablettát

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Alkalmazza orvosa utasítása szerint.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A doboz az Ön védelme érdekében van lezárva.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

8. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

GYSZ/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

<[A tagállam tölti ki]>
{Név és cím}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

<[A tagállam tölti ki]>

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

{FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

{FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta
Atorvasztatin-kalcium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

<[A tagállam tölti ki]>
{Név}

3. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

{7 tablettás buborékfóliához – a hét napjainak rövidítése szerepelhet a fólián minden tablettánál azaz. HÉTFŐ, KEDD, SZE., CSÜT., PÉNT., SZO., VAS.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKFÓLIA CSOMAGOLÁS DOBOZA (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettás buborékfóliához)

A KÓRHÁZI CSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (200 vagy 500 tablettás buborékfóliához)

1. A GYÓGYSZER NEVE

{FANTÁZIA név} 40 mg filmdoboz
Atorvasztatin-kalcium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg atorvasztatin filmdobozként (kalciumsó-trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

4 tablettát
7 tablettát
10 tablettát
14 tablettát
20 tablettát
28 tablettát
30 tablettát
50 tablettát
56 tablettát
84 tablettát
98 tablettát
100 tablettát
200 tablettát
500 tablettát

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Alkalmazza orvosa utasítása szerint.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A doboz az Ön védelme érdekében van lezárva.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

8. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

<[A tagállam tölti ki]>
{Név és cím}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

<[A tagállam tölti ki]>

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

{FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

{FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta
Atorvasztatin-kalcium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

<[A tagállam tölti ki]>
{Név}

3. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

{7 tablettás buborékfóliához – a hét napjainak rövidítése szerepelhet a fólián minden tablettánál azaz. HÉTFŐ, KEDD, SZE., CSÜT., PÉNT., SZO., VAS.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKFÓLIA CSOMAGOLÁS DOBOZA (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettás buborékfóliához)

A KÓRHÁZI CSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (200 vagy 500 tablettás buborékfóliához)

1. A GYÓGYSZER NEVE

{FANTÁZIA név} 80 mg filmdoboz
Atorvasztatin-kalcium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg atorvasztatin filmdobozként (kalciumsó-trihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információk a betegájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

4 tablettát
7 tablettát
10 tablettát
14 tablettát
20 tablettát
28 tablettát
30 tablettát
50 tablettát
56 tablettát
84 tablettát
98 tablettát
100 tablettát
200 tablettát
500 tablettát

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Alkalmazza orvosa utasítása szerint.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A doboz az Ön védelme érdekében van lezárva.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

8. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

<[A tagállam tölti ki]>

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

<[A tagállam tölti ki]>

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

Gysz/ FELH: lásd az egyedi csomagolást (ragasztott címke kizárólag a kórházi csomagoláshoz)

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

<[A tagállam tölti ki]>

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

{FANTÁZIA név} 80 mg filmdoboz

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

{FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta
Atorvasztatin-kalcium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

<[A tagállam tölti ki]>
{Név}

3. LEJÁRATI IDŐ

FELH:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

{7 tablettás buborékfóliához – a hét napjainak rövidítése szerepelhet a fólián minden tablettánál azaz. HÉTFŐ, KEDD, SZE., CSÜT., PÉNT., SZO., VAS.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

{FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta

Atorvasztatin-kalcium

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A {FANTÁZIA NÉV} 10 MG FILMTABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

{FANTÁZIA név} a sztatinnak nevezet gyógyszerek csoportjához tartozik, melyek a lipidek (zsírok) anyagcseréjét szabályozzák.

A {FANTÁZIA név} a vér koleszterin- és trigliceridszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer, ha a zsírszegény diéta vagy életmódváltoztatás önmagában elégtelen. Ha Ön szívbetegség szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve, a {FANTÁZIA név} ennek a kockázatnak a csökkentésére is használható, még akkor is, ha koleszterinszintje normális. A kezelés során a szokásos koleszterinszegény diétát folytatni kell.

A koleszterin a szervezetben természetesen előforduló anyag, mely a normális növekedéshez szükséges. Azonban ha túl sok koleszterin van a vérben, az az erek falában lerakódhat, melyek végül el is záródhatnak. Ez a szívbetegség egyik leggyakoribb oka. Elfogadott tény, hogy az emelkedett koleszterinszint növeli a szívbetegség kockázatát. Más tényezők pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, mozgáshiány, dohányzás, szívbetegség előfordulása a családban szintén fokozzák a szívbetegség kockázatát.

2. TUDNIVALÓK A {FANTÁZIA NÉV} 10 MG FILMTABLETTA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát

- ha allergiás (túlérzékeny) a {FANTÁZIA név}-re vagy bármely hasonló gyógyszerre, melyet a vérszír csökkentésére alkalmaznak, illetve a gyógyszer bármely összetevőjére – további részleteket lásd a 5. pontban.
- ha májbetegségben szenved vagy valaha szenvedett,
- ha májfunkciós értékeinek tisztázatlan eredetű emelkedése volt észlelhető,
- ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert,
- ha terhes vagy terhes szeretne lenni továbbá, ha szoptat,

- ha izomgyengeségnek nevezett vázizombetegségben (ismétlődő vagy váratlan izomfájdalom) szenved.

A {FANTÁZIA név} 10 mg fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A következő okból {FANTÁZIA név} esetleg nem alkalmazható Önnél:

- ha vesebeteg,
- ha pajzsmirigye elégtelenül működik (hipotireózis)
- ha ismétlődő vagy mással nem magyarázható izomfájdalmakban szenvedett vagy családi kórtörténetében izomproblémák szerepelnek,
- ha korábban más zsírsökkentő gyógyszerekkel (pl. más sztatín vagy fibrát gyógyszerek) történő kezeléskor izompanaszai voltak,
- ha rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt,
- ha korábban májbetegségben szenvedett,
- ha Ön 70 évnél idősebb,
- amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ha ezek közül bármelyik fennáll Önnél orvosa a {FANTÁZIA név} kezelés valószínűleg annak során vérvizsgálatokat fog végezni az izomzatot érintő mellékhatások kockázatának előrejelzésére.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a {FANTÁZIA név}-vel:

- Az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek pl. ciklosporin.
- Bizonyos antibiotikumok vagy gombaellenes gyógyszerek pl. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin.
- Más, a vérsírszintet szabályozó gyógyszerek pl. gemfibrozil, más fibrátok, nikotinsav származékok, kolesztípol.
- Néhány kalcium-csatorna gátló gyógyszer, melyet az angina vagy magasvérnyomás kezelésére használnak pl. nifedipin, vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek pl. a digoxin.
- Néhány, a szorongás és egyéb állapotok kezelésére használt benzodiazepin pl. nefazodon.
- A HIV kezelésére szolgáló proteázgátlók.
- Egyéb gyógyszerek között, melyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a {FANTÁZIA név}-vel, szerepel még a warfarin (a véralvadás gátlására), a szájon át szedett fogamzásgátlók, fenitoin (epilepszia elleni görcsgátló), savlekötők (alumínium vagy magnézium tartalmú emésztési zavar elleni gyógyszerek).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert azok kölcsönhatásba léphetnek egymással.

A {FANTÁZIA név} 10 mg egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Grapefruit juice

Egy vagy két kisebb pohárnál több grapefruit juice-t ne fogyasszon naponta, mert a nagy mennyiségű grapefruit juice a {FANTÁZIA név} hatását megváltoztathatja.

Alkohol

Kerülje a nagy mennyiségű alkohol fogyasztását a gyógyszer szedése során. További részleteket lásd 2. pont „A {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”.

Terhesség

Ne szedje a {FANTÁZIA név}-t, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terherbe kíván esni. A fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátló módszerről kell gondoskodniuk. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen, ha a gyógyszer befolyásolja gépjárművezetői képességeit. Ne használjon olyan eszközöket illetve ne dolgozzon olyan gépekkel, melyeknek az üzemeltetéséhez szükséges képességeit ez a gyógyszer befolyásolja.

3. HOGYAN KELL SZEDNI {FANTÁZIA NÉV} 10 MG-OT?

A {FANTÁZIA név} szokásos kezdő adagja 10 mg naponta. Ha szükséges, az orvosa ezt addig emelheti, amíg az Önnek szükséges adagot el nem éri. Orvosa az adagolást leghamarabb 4 hetenként módosítja. A {FANTÁZIA név} maximális adagja 80 mg naponta egyszer.

A {FANTÁZIA név} tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel, a nap folyamán bármikor, az étkezéstől függetlenül. Azonban próbálja meg mindig ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát.

A {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés megkezdése előtt orvosa koleszterinszegény diétát fog előírni, melyet a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettával történő kezelés során végig be kell tartania.

A {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettával történő kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg.

Ha a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát vett be

Ha véletlenül túl sok {FANTÁZIA név} tablettát vett be (a szokásos napi adagjánál többet) forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórházhoz tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, a megfelelő időben vegye be a soronkövetkező adagot. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta szedését

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A következő mellékhatások fontosak, mert észlelésük után azonnal kezelni kell:

- *Angioneurotikus vízenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat). Ez egy igen ritka reakció, de ha előfordul, súlyos lehet. Értesítse azonnal orvosát, ha ilyen fellép.*
- *Esetenként a betegek izomsorvadást vagy -gyulladását tapasztaltak mely igen ritkán egy potenciálisan életveszélyes állapothoz, ún. rabdomiolízishez vezetett. Ha izomgyengeséget, -*

érzékenységet vagy -fájdalmat észlel, különösen, ha egyidejűleg rosszul érzi magát, vagy magas láza van, hagyja abba a {FANTÁZIA név} szedését és azonnal forduljon orvosához.

Az igen ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1 embert érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből 9999-nél valószínűleg nem fordul elő ez a mellékhatás).

- Ha váratlan vagy szokatlan vérzést vagy zúzódást tapasztal, ez májproblémára utalhat. A lehető leghamarabb forduljon orvosához.

A {FANTÁZIA név}-vel kapcsolatos egyéb lehetséges mellékhatások

Más gyógyszerekhez hasonlóan a {FANTÁZIA név} is okozhat néha mellékhatásokat egyes személyekben. A gyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből legalább 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000-ből legfeljebb 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel:

- Hányinger, hasi fájdalom, székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar, fejfájás, izomfájdalom, -gyengeség, hasmenés, álmatlanság, szédülés, mellkasi fájdalom, allergiás reakció, zsibbadás, izületi és hátfájdalom, erőtlenység, perifériás vizenyő, viszketés.

Néhány, {FANTÁZIA név}-t vagy hasonló típusú gyógyszert szedő betegnél más, kevésbé gyakori mellékhatást is megfigyeltek. A mellékhatások nem feltétlenül mindegyikét tulajdonították ezeknek a gyógyszereknek. A nemgyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Anorexia (étvágytalanság), a kéz- és lábujjak zsibbadása, bizsergése, hányás, kiütés, izomgörcsök, váratlan vérzés vagy zúzódás, fülcsengés és vagy fejfájás, súlygyarapodás, memóriavesztés, csalánkiütés, rosszullét-érzés, impotencia, hajhullás, pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás, mely hasi fájdalmat okoz).

A ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 10-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9990, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- A bőr finom érintést vagy fájdalmat érzékelő képességének csökkenése, az izmok érzékenysége, hólyagos kiütés, perifériás vizenyő (pl. bokaduzzanat), hepatitisz (májgyulladás), sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése), rabdomiolízis (súlyos izomfájdalom és -gyengeség, mely gyakran lázzal jár).

Az igen ritka állapotok 10 000 {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9999, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Angioneurotikus vizenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat), Stevens-Johnson-szindróma (a bőr, a száj, a szemek és a nemiszervek súlyos felhólyagosodása), eritéma multiforme (foltos vörös kiütés). A vércukorszint emelkedését vagy csökkenését is megfigyelték (ha Ön cukorbeteg, továbbra is körültekintően ellenőrizze vércukorszintjét).

Ha mellékhatásokat észlel értesítse kezelőorvosát. Ő majd eldönti, milyen további lépések szükségesek.

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

5. HOGYAN KELL A {FANTÁZIA NÉV} 10 MG FILMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási körülményeket nem igényel.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (FELH:) után ne szedje a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtablettát, ha a bomlás látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta

A {FANTÁZIA név} hatóanyaga az atorvasztatin. Egy tablettát 10 mg atorvasztatint tartalmaz atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában.

A {FANTÁZIA név} tablettát egyéb összetevőket is tartalmaz: kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát.

A {FANTÁZIA név} filmbevonata hipromellózt, polietilén-glikolt, titán-dioxidot (E171), talkumot, szimetikonot, sztearát emulgeátort, szorbinsavat és candelilla viaszt tartalmaz.

Milyen a {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A {FANTÁZIA név} filmtabletta fehér, ovális alakú. Egyik oldalán mélynyomású „10” másik oldalán „PD155” jelzéssel van ellátva.

A {FANTÁZIA név} 10 mg filmtabletta 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 200 (10 x 20) és 500 filmtablettát tartalmazó kórházi csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kizsuzerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

Ausztria

Belgium

Dánia

Finnország

Németország

Görögország

Olaszország

Luxembourg

Sortis

Lipitor

Zarator

Lipitor

Sortis

Lipitor

Xarator

Lipitor

Portugal	Zarator
Hollandia	Lipitor
Spanyolország	Zarator
Svédország	Lipitor

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

{FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta

Atorvasztatin-kalcium

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A {FANTÁZIA NÉV} 20 MG FILMTABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

{FANTÁZIA név} a sztatinnak nevezet gyógyszerek csoportjához tartozik, melyek a lipidek (zsírok) anyagcseréjét szabályozzák.

A {FANTÁZIA név} a vér koleszterin- és trigliceridszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer, ha a zsírszegény diéta vagy életmódváltoztatás önmagában elégtelen. Ha Ön szívbetegség szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve, a {FANTÁZIA név} ennek a kockázatnak a csökkentésére is használható, még akkor is, ha koleszterinszintje normális. A kezelés során a szokásos koleszterinszegény diétát folytatni kell.

A koleszterin a szervezetben természetesen előforduló anyag, mely a normális növekedéshez szükséges. Azonban ha túl sok koleszterin van a vérben, az az erek falában lerakódhat, melyek végül el is záródhatnak. Ez a szívbetegség egyik leggyakoribb oka. Elfogadott tény, hogy az emelkedett koleszterinszint növeli a szívbetegség kockázatát. Más tényezők pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, mozgáshiány, dohányzás, szívbetegség előfordulása a családban szintén fokozzák a szívbetegség kockázatát.

2. TUDNIVALÓK A {FANTÁZIA NÉV} 20 MG FILMTABLETTA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát

- ha allergiás (túlérzékeny) a {FANTÁZIA név}-re vagy bármely hasonló gyógyszerre, melyet a vérszír csökkentésére alkalmaznak, illetve a gyógyszer bármely összetevőjére – további részleteket lásd a 5. pontban.
- ha májbetegségben szenved vagy valaha szenvedett,
- ha májfunkciós értékeinek tisztázatlan eredetű emelkedése volt észlelhető,
- ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert,
- ha terhes vagy terhes szeretne lenni továbbá, ha szoptat,

- ha izomgyengeségnek nevezett vázizombetegségben (ismétlődő vagy váratlan izomfájdalom) szenved.

A {FANTÁZIA név} 20 mg fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A következő okból {FANTÁZIA név} esetleg nem alkalmazható Önnél:

- ha vesebeteg,
- ha pajzsmirigye elégtelenül működik (hipotireózis),
- ha ismétlődő vagy mással nem magyarázható izomfájdalmakban szenvedett vagy családi kórtörténetében izomproblémák szerepelnek,
- ha korábban más zsírsökkentő gyógyszerekkel (pl. más sztatín vagy fibrát gyógyszerek) történő kezeléskor izompanaszai voltak,
- ha rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt,
- ha korábban májbetegségben szenvedett,
- ha Ön 70 évnél idősebb,
- amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ha ezek közül bármelyik fennáll Önnél orvosa a {FANTÁZIA név} kezelés valószínűleg annak során vérvizsgálatokat fog végezni az izomzatot érintő mellékhatások kockázatának előrejelzésére.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a {FANTÁZIA név}-vel:

- Az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek pl. ciklosporin.
- Bizonyos antibiotikumok vagy gombaellenes gyógyszerek pl. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin.
- Más, a vérsírszintet szabályozó gyógyszerek pl. gemfibrozil, más fibrátok, nikotinsav származékok, kolesztípol.
- Néhány kalcium-csatorna gátló gyógyszer, melyet az angina vagy magasvérnyomás kezelésére használnak pl. nifedipin, vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek pl. a digoxin.
- Néhány, a szorongás és egyéb állapotok kezelésére használt benzodiazepin pl. nefazodon.
- A HIV kezelésére szolgáló proteázgátlók.
- Egyéb gyógyszerek között, melyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a {FANTÁZIA név}-vel, szerepel még a warfarin (a véralvadás gátlására), a szájon át szedett fogamzásgátlók, fenitoin (epilepszia elleni görcsgátló), savlekötők (alumínium vagy magnézium tartalmú emésztési zavar elleni gyógyszerek).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert azok kölcsönhatásba léphetnek egymással.

A {FANTÁZIA név} 20 mg egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Grapefruit juice

Egy vagy két kisebb pohárnál több grapefruit juice-t ne fogyasszon naponta, mert a nagy mennyiségű grapefruit juice a {FANTÁZIA név} hatását megváltoztathatja.

Alkohol

Kerülje a nagy mennyiségű alkohol fogyasztását a gyógyszer szedése során. További részleteket lásd 2. pont „A {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”.

Terhesség

Ne szedje a {FANTÁZIA név}-t, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terherbe kíván esni. A fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátló módszerről kell gondoskodniuk. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen, ha a gyógyszer befolyásolja gépjárművezetői képességeit. Ne használjon olyan eszközöket illetve ne dolgozzon olyan gépekkel, melyeknek az üzemeltetéséhez szükséges képességeit ez a gyógyszer befolyásolja.

3. HOGYAN KELL SZEDNI {FANTÁZIA NÉV} 20 MG-OT?

A {FANTÁZIA név} szokásos kezdő adagja 10 mg naponta. Ha szükséges, az orvosa ezt addig emelheti, amíg az Önnek szükséges adagot el nem éri. Orvosa az adagolást leghamarabb 4 hetenként módosítja. A {FANTÁZIA név} maximális adagja 80 mg naponta egyszer.

A {FANTÁZIA név} tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel, a nap folyamán bármikor, az étkezéstől függetlenül. Azonban próbálja meg mindig ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát.

A {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés megkezdése előtt orvosa koleszterinszegény diétát fog előírni, melyet a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettával történő kezelés során végig be kell tartania.

A {FANTÁZIA név} 20 mg kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg.

Ha a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát vett be

Ha véletlenül túl sok {FANTÁZIA név} tablettát vett be (a szokásos napi adagjánál többet) forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórházhoz tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, a megfelelő időben vegye be a soronkövetkező adagot. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta szedését

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A következő mellékhatások fontosak, mert észlelésük után azonnal kezelni kell:

- *Angioneurotikus vízenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat). Ez egy igen ritka reakció, de ha előfordul, súlyos lehet. Értesítse azonnal orvosát, ha ilyen fellép.*
- *Esetenként a betegek izomsorvadást vagy -gyulladást tapasztaltak mely igen ritkán egy potenciálisan életveszélyes állapothoz, ún. rabdomiolízishez vezetett. Ha izomgyengeséget, -*

érzékenységet vagy -fájdalmat észlel, különösen, ha egyidejűleg rosszul érzi magát, vagy magas láza van, hagyja abba a {FANTÁZIA név} szedését és azonnal forduljon orvosához.

Az igen ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1 embert érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből 9999-nél valószínűleg nem fordul elő ez a mellékhatás).

- Ha váratlan vagy szokatlan vérzést vagy zúzódást tapasztal, ez májproblémára utalhat. A lehető leghamarabb forduljon orvosához.

A {FANTÁZIA név}-vel kapcsolatos egyéb lehetséges mellékhatások

Más gyógyszerekhez hasonlóan a {FANTÁZIA név} is okozhat néha mellékhatásokat egyes személyekben. A gyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből legalább 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000-ből legfeljebb 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel:

- Hányinger, hasi fájdalom, székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar, fejfájás, izomfájdalom, -gyengeség, hasmenés, álmatlanság, szédülés, mellkasi fájdalom, allergiás reakció, zsibbadás, ízületi és hátfájdalom, erőtlenség, perifériás vizenyő, viszketés.

Néhány, {FANTÁZIA név}-t vagy hasonló típusú gyógyszert szedő betegnél más, kevésbé gyakori mellékhatást is megfigyeltek. A mellékhatások nem feltétlenül mindegyikét tulajdonították ezeknek a gyógyszereknek. A nemgyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Anorexia (étvágytalanság), a kéz- és lábujjak zsibbadása, bizsergése, hányás, kiütés, izomgörcsök, váratlan vérzés vagy zúzódás, fülcsengés és vagy fejfájás, súlygyarapodás, memóriavesztés, csalánkiütés, rosszullet-érzés, impotencia, hajhullás, pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás, mely hasi fájdalmat okoz).

A ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 10-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9990, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- A bőr finom érintést- vagy fájdalmat érzékelő képességének csökkenése, az izmok érzékenysége, hólyagos kiütés, perifériás vizenyő (pl. bokaduzzanat), hepatitisz (májgyulladás), sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése), rabdomiolízis (súlyos izomfájdalom és -gyengeség, mely gyakran lázzal jár).

Az igen ritka állapotok 10 000 {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9999, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Angioneurotikus vizenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat), Stevens-Johnson-szindróma (a bőr, a száj, a szemek és a nemiszervek súlyos felhólyagosodása), eritéma multiforme (foltos vörös kiütés). A vércukorszint emelkedését vagy csökkenését is megfigyelték (ha Ön cukorbeteg, továbbra is körültekintően ellenőrizze vércukorszintjét).

Ha mellékhatásokat észlel értesítse kezelőorvosát. Ő majd eldönti, milyen további lépések szükségesek.

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

5. HOGYAN KELL A {FANTÁZIA NÉV} 20 MG FILMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási körülményeket nem igényel.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (FELH:) után ne szedje a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtablettát, ha a bomlás látható jeleit észleli.

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

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta

A {FANTÁZIA név} hatóanyaga az atorvasztatin. Egy tablettát 20 mg atorvasztatint tartalmaz atorvasztatin-kalcium-trihidrát só formájában.

A {FANTÁZIA név} tablettát egyéb összetevőket is tartalmaz: kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát.

A {FANTÁZIA név} filmbevonata hipromellózt, polietilén-glikolt, titán-dioxidot (E171), talkumot, szimetikonot, sztearát emulgeátort, szorbinsavat és candelilla viaszt tartalmaz.

Milyen a {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A {FANTÁZIA név} filmtabletta fehér, ovális alakú. Egyik oldalán mélynyomású „20” másik oldalán „PD156” jelzéssel van ellátva.

A {FANTÁZIA név} 20 mg filmtabletta 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 200 (10 x 20) és 500 filmtablettát tartalmazó kórházi csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

Ausztria	Sortis
Belgium	Lipitor
Dánia	Zarator
Finnország	Lipitor
Németország	Sortis
Görögország	Lipitor
Olaszország	Xarator

Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
Hollandia	Lipitor
Spanyolország	Zarator
Svédország	Lipitor

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

{FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta

Atorvasztatin-kalcium

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A {FANTÁZIA NÉV} 40 MG FILMTABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

{FANTÁZIA név} a sztatinnak nevezet gyógyszerek csoportjához tartozik, melyek a lipidek (zsírok) anyagcseréjét szabályozzák.

A {FANTÁZIA név} a vér koleszterin- és trigliceridszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer, ha a zsírszegény diéta vagy életmódváltoztatás önmagában elégtelen. Ha Ön szívbetegség szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve, a {FANTÁZIA név} ennek a kockázatnak a csökkentésére is használható, még akkor is, ha koleszterinszintje normális. A kezelés során a szokásos koleszterinszegény diétát folytatni kell.

A koleszterin a szervezetben természetesen előforduló anyag, mely a normális növekedéshez szükséges. Azonban ha túl sok koleszterin van a vérben, az az erek falában lerakódhat, melyek végül el is záródhatnak. Ez a szívbetegség egyik leggyakoribb oka. Elfogadott tény, hogy az emelkedett koleszterinszint növeli a szívbetegség kockázatát. Más tényezők pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, mozgáshiány, dohányzás, szívbetegség előfordulása a családban szintén fokozzák a szívbetegség kockázatát.

2. TUDNIVALÓK A {FANTÁZIA NÉV} 40 MG FILMTABLETTA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát

- ha allergiás (túlérzékeny) a {FANTÁZIA név}-re vagy bármely hasonló gyógyszerre, melyet a vérszír csökkentésére alkalmaznak, illetve a gyógyszer bármely összetevőjére – további részleteket lásd a 5. pontban.
- ha májbetegségben szenved vagy valaha szenvedett,
- ha májfunkciós értékeinek tisztázatlan eredetű emelkedése volt észlelhető,
- ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert,
- ha terhes vagy terhes szeretne lenni továbbá, ha szoptat,

- ha izomgyengeségnek nevezett vázizombetegségben (ismétlődő vagy váratlan izomfájdalom) szenved.

A {FANTÁZIA név} 40 mg fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A következő okból {FANTÁZIA név} esetleg nem alkalmazható Önnél:

- ha vesebeteg,
- ha pajzsmirigye elégtelenül működik (hipotireózis),
- ha ismétlődő vagy mással nem magyarázható izomfájdalmakban szenvedett vagy családi kórtörténetében izomproblémák szerepelnek,
- ha korábban más zsírsökkentő gyógyszerekkel (pl. más sztatín vagy fibrát gyógyszerek) történő kezeléskor izompanaszai voltak,
- ha rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt,
- ha korábban májbetegségben szenvedett,
- ha Ön 70 évnél idősebb,
- amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ha ezek közül bármelyik fennáll Önnél orvosa a {FANTÁZIA név} kezelés valószínűleg annak során vérvizsgálatokat fog végezni az izomzatot érintő mellékhatások kockázatának előrejelzésére.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a {FANTÁZIA név}-vel:

- Az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek pl. ciklosporin.
- Bizonyos antibiotikumok vagy gombaellenes gyógyszerek pl. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin.
- Más, a vérsírszintet szabályozó gyógyszerek pl. gemfibrozil, más fibrátok, nikotinsav származékok, kolesztípol.
- Néhány kalcium-csatorna gátló gyógyszer, melyet az angina vagy magasvérnyomás kezelésére használnak pl. nifedipin, vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek pl. a digoxin.
- Néhány, a szorongás és egyéb állapotok kezelésére használt benzodiazepin pl. nefazodon.
- A HIV kezelésére szolgáló proteázgátlók.
- Egyéb gyógyszerek között, melyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a {FANTÁZIA név}-vel, szerepel még a warfarin (a véralvadás gátlására), a szájon át szedett fogamzásgátlók, fenitoin (epilepszia elleni görcsgátló), savlekötők (alumínium vagy magnézium tartalmú emésztési zavar elleni gyógyszerek).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert azok kölcsönhatásba léphetnek egymással.

A {FANTÁZIA név} 40 mg egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Grapefruit juice

Egy vagy két kisebb pohárnál több grapefruit juice-t ne fogyasszon naponta, mert a nagy mennyiségű grapefruit juice a {FANTÁZIA név} hatását megváltoztathatja.

Alkohol

Kerülje a nagy mennyiségű alkohol fogyasztását a gyógyszer szedése során. További részleteket lásd 2. pont „A {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”.

Terhesség

Ne szedje a {FANTÁZIA név}-t, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terherbe kíván esni. A fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátló módszerről kell gondoskodniuk. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen, ha a gyógyszer befolyásolja gépjárművezetői képességeit. Ne használjon olyan eszközöket illetve ne dolgozzon olyan gépekkel, melyeknek az üzemeltetéséhez szükséges képességeit ez a gyógyszer befolyásolja.

3. HOGYAN KELL SZEDNI {FANTÁZIA NÉV} 40 MG-OT?

A {FANTÁZIA név} szokásos kezdő adagja 10 mg naponta. Ha szükséges, az orvosa ezt addig emelheti, amíg az Önnek szükséges adagot el nem éri. Orvosa az adagolást leghamarabb 4 hetenként módosítja. A {FANTÁZIA név} maximális adagja 80 mg naponta egyszer.

A {FANTÁZIA név} tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel, a nap folyamán bármikor, az étkezéstől függetlenül. Azonban próbálja meg mindig ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát.

A {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés megkezdése előtt orvosa koleszterinszegény diétát fog előírni, melyet a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettával történő kezelés során végig be kell tartania.

A {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettával történő kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg.

Ha a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát vett be

Ha véletlenül túl sok {FANTÁZIA név} tablettát vett be (a szokásos napi adagjánál többet) forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórházhoz tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, a megfelelő időben vegye be a soronkövetkező adagot. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta szedését

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A következő mellékhatások fontosak, mert észlelésük után azonnal kezelni kell:

- *Angioneurotikus vízenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat). Ez egy igen ritka reakció, de ha előfordul, súlyos lehet. Értesítse azonnal orvosát, ha ilyen fellép.*
- *Esetenként a betegek izomsorvadást vagy -gyulladását tapasztaltak mely igen ritkán egy potenciálisan életveszélyes állapothoz, ún. rabdomiolízishez vezetett. Ha izomgyengeséget, -*

érzékenységet vagy -fájdalmat észlel, különösen, ha egyidejűleg rosszul érzi magát, vagy magas láza van, hagyja abba a {FANTÁZIA név} szedését és azonnal forduljon orvosához.

Az igen ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1 embert érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből 9999-nél valószínűleg nem fordul elő ez a mellékhatás).

- Ha váratlan vagy szokatlan vérzést vagy zúzódást tapasztal, ez májproblémára utalhat. A lehető leghamarabb forduljon orvosához.

A {FANTÁZIA név}-vel kapcsolatos egyéb lehetséges mellékhatások

Más gyógyszerekhez hasonlóan a {FANTÁZIA név} is okozhat néha mellékhatásokat egyes személyekben. A gyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből legalább 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000-ből legfeljebb 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel:

- Hányinger, hasi fájdalom, székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar, fejfájás, izomfájdalom, -gyengeség, hasmenés, álmatlanság, szédülés, mellkasi fájdalom, allergiás reakció, zsibbadás, izületi és hátfájdalom, erőtlenység, perifériás vizenyő, viszketés.

Néhány, {FANTÁZIA név}-t vagy hasonló típusú gyógyszert szedő betegnél más, kevésbé gyakori mellékhatást is megfigyeltek. A mellékhatások nem feltétlenül mindegyikét tulajdonították ezeknek a gyógyszereknek. A nemgyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Anorexia (étvágytalanság), a kéz- és lábujjak zsibbadása, bizsergése, hányás, kiütés, izomgörcsök, váratlan vérzés vagy zúzódás, fülcsengés és vagy fejfájás, súlygyarapodás, memóriavesztés, csalánkiütés, rosszullét-érzés, impotencia, hajhullás, pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás, mely hasi fájdalmat okoz).

A ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 10-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9990, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- A bőr finom érintést- vagy fájdalmat érzékelő képességének csökkenése, az izmok érzékenysége, hólyagos kiütés, perifériás vizenyő (pl. bokaduzzanat), hepatitisz (májgyulladás), sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése), rabdomiolízis (súlyos izomfájdalom és -gyengeség, mely gyakran lázzal jár).

Az igen ritka állapotok 10 000 {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9999, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Angioneurotikus vizenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat), Stevens-Johnson-szindróma (a bőr, a száj, a szemek és a nemiszervek súlyos felhólyagosodása), eritéma multiforme (foltos vörös kiütés). A vércukorszint emelkedését vagy csökkenését is megfigyelték (ha Ön cukorbeteg, továbbra is körültekintően ellenőrizze vércukorszintjét).

Ha mellékhatásokat észlel értesítse kezelőorvosát. Ő majd eldönti, milyen további lépések szükségesek.

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

5. HOGYAN KELL A {FANTÁZIA NÉV} 40 MG FILMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási körülményeket nem igényel.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (FELH:) után ne szedje a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtablettát, ha a bomlás látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta

A {FANTÁZIA név} hatóanyaga az atorvasztatin. Egy tablettát 40 mg atorvasztatint tartalmaz atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában.

A {FANTÁZIA név} tablettát egyéb összetevőket is tartalmaz: kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát.

A {FANTÁZIA név} filmbevonata hipromellózt, polietilén-glikolt, titán-dioxidot (E171), talkumot, szimetikonot, sztearát emulgeátort, szorbinsavat és candelilla viaszt tartalmaz.

Milyen a {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A {FANTÁZIA név} filmtabletta fehér, ovális alakú. Egyik oldalán mélynyomású „40” másik oldalán „PD157” jelzéssel van ellátva.

A {FANTÁZIA név} 40 mg filmtabletta 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 200 (10 x 20) és 500 filmtablettát tartalmazó kórházi csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kizsuzelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

Ausztria

Sortis

Belgium

Lipitor

Dánia

Zarator

Finnország

Lipitor

Németország

Sortis

Görögország

Lipitor

Olaszország

Xarator

Luxembourg

Lipitor

Portugal	Zarator
Hollandia	Lipitor
Spanyolország	Zarator
Svédország	Lipitor

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

{FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta

Atorvasztatin-kalcium

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A {FANTÁZIA NÉV} 80 MG FILMTABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

{FANTÁZIA név} a sztatinnak nevezet gyógyszerek csoportjához tartozik, melyek a lipidek (zsírok) anyagcseréjét szabályozzák.

A {FANTÁZIA név} a vér koleszterin- és trigliceridszintjének csökkentésére szolgáló gyógyszer, ha a zsírszegény diéta vagy életmódváltoztatás önmagában elégtelen. Ha Ön szívbetegség szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve, a {FANTÁZIA név} ennek a kockázatnak a csökkentésére is használható, még akkor is, ha koleszterinszintje normális. A kezelés során a szokásos koleszterinszegény diétát folytatni kell.

A koleszterin a szervezetben természetesen előforduló anyag, mely a normális növekedéshez szükséges. Azonban ha túl sok koleszterin van a vérben, az az erek falában lerakódhat, melyek végül el is záródhatnak. Ez a szívbetegség egyik leggyakoribb oka. Elfogadott tény, hogy az emelkedett koleszterinszint növeli a szívbetegség kockázatát. Más tényezők pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, mozgáshiány, dohányzás, szívbetegség előfordulása a családban szintén fokozzák a szívbetegség kockázatát.

2. TUDNIVALÓK A {FANTÁZIA NÉV} 80 MG FILMTABLETTA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát

- ha allergiás (túlérzékeny) a {FANTÁZIA név}-re vagy bármely hasonló gyógyszerre, melyet a vérszír csökkentésére alkalmaznak, illetve a gyógyszer bármely összetevőjére – további részleteket lásd a 5. pontban.
- ha májbetegségben szenved vagy valaha szenvedett,
- ha májfunkciós értékeinek tisztázatlan eredetű emelkedése volt észlelhető,
- ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert,
- ha terhes vagy terhes szeretne lenni továbbá, ha szoptat,

- ha izomgyengeségnek nevezett vázizombetegségben (ismétlődő vagy váratlan izomfájdalom) szenved.

A {FANTÁZIA név} 80 mg fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A következő okból {FANTÁZIA név} esetleg nem alkalmazható Önnél:

- ha vesebeteg,
- ha pajzsmirigye elégtelenül működik (hipotireózis),
- ha ismétlődő vagy mással nem magyarázható izomfájdalmakban szenvedett vagy családi kórtörténetében izomproblémák szerepelnek,
- ha korábban más zsírsökkentő gyógyszerekkel (pl. más sztatín vagy fibrát gyógyszerek) történő kezeléskor izompanaszai voltak,
- ha rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt,
- ha korábban májbetegségben szenvedett,
- ha Ön 70 évnél idősebb,
- amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ha ezek közül bármelyik fennáll Önnél orvosa a {FANTÁZIA név} kezelés valószínűleg annak során vérvizsgálatokat fog végezni az izomzatot érintő mellékhatások kockázatának előrejelzésére.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a {FANTÁZIA név}-vel:

- Az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek pl. ciklosporin.
- Bizonyos antibiotikumok vagy gombaellenes gyógyszerek pl. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin.
- Más, a vérsírszintet szabályozó gyógyszerek pl. gemfibrozil, más fibrátok, nikotinsav származékok, kolesztípol.
- Néhány kalcium-csatorna gátló gyógyszer, melyet az angina vagy magasvérnyomás kezelésére használnak pl. nifedipin, vagy a szívritmust szabályozó gyógyszerek pl. a digoxin.
- Néhány, a szorongás és egyéb állapotok kezelésére használt benzodiazepin pl. nefazodon.
- A HIV kezelésére szolgáló proteázgátlók.
- Egyéb gyógyszerek között, melyekről ismert, hogy kölcsönhatásba lépnek a {FANTÁZIA név}-vel, szerepel még a warfarin (a véralvadás gátlására), a szájon át szedett fogamzásgátlók, fenitoin (epilepszia elleni görcsgátló), savlekötők (alumínium vagy magnézium tartalmú emésztési zavar elleni gyógyszerek).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is, mert azok kölcsönhatásba léphetnek egymással.

A {FANTÁZIA név} 80 mg egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Grapefruit juice

Egy vagy két kisebb pohárnál több grapefruit juice-t ne fogyasszon naponta, mert a nagy mennyiségű grapefruit juice a {FANTÁZIA név} hatását megváltoztathatja.

Alkohol

Kerülje a nagy mennyiségű alkohol fogyasztását a gyógyszer szedése során. További részleteket lásd 2. pont „A {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”.

Terhesség

Ne szedje a {FANTÁZIA név}-t, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy terherbe kíván esni. A fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátló módszerről kell gondoskodniuk. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

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

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen, ha a gyógyszer befolyásolja gépjárművezetői képességeit. Ne használjon olyan eszközöket illetve ne dolgozzon olyan gépekkel, melyeknek az üzemeltetéséhez szükséges képességeit ez a gyógyszer befolyásolja.

3. HOGYAN KELL SZEDNI {FANTÁZIA NÉV} 80 MG-OT?

A {FANTÁZIA név} szokásos kezdő adagja 10 mg naponta. Ha szükséges, az orvosa ezt addig emelheti, amíg az Önnek szükséges adagot el nem éri. Orvosa az adagolást leghamarabb 4 hetenként módosítja. A {FANTÁZIA név} maximális adagja 80 mg naponta egyszer.

A {FANTÁZIA név} tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel, a nap folyamán bármikor, az étkezéstől függetlenül. Azonban próbálja meg mindig ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát.

A {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés megkezdése előtt orvosa koleszterinszegény diétát fog előírni, melyet a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettával történő kezelés során végig be kell tartania.

A {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettával történő kezelés időtartamát kezelőorvosa határozza meg.

Ha a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát vett be

Ha véletlenül túl sok {FANTÁZIA név} tablettát vett be (a szokásos napi adagjánál többet) forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórházhoz tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, a megfelelő időben vegye be a soronkövetkező adagot. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta szedését

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A következő mellékhatások fontosak, mert észlelésük után azonnal kezelni kell:

- *Angioneurotikus vízenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat). Ez egy igen ritka reakció, de ha előfordul, súlyos lehet. Értesítse azonnal orvosát, ha ilyen fellép.*
- *Esetenként a betegek izomsorvadást vagy -gyulladását tapasztaltak mely igen ritkán egy potenciálisan életveszélyes állapothoz, ún. rabdomiolízishez vezetett. Ha izomgyengeséget, -*

érzékenységet vagy -fájdalmat észlel, különösen, ha egyidejűleg rosszul érzi magát, vagy magas láza van, hagyja abba a {FANTÁZIA név} szedését és azonnal forduljon orvosához.

Az igen ritka állapotok 10 000 {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1 embert érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből 9999-nél valószínűleg nem fordul elő ez a mellékhatás).

- Ha váratlan vagy szokatlan vérzést vagy zúzódást tapasztal, ez májproblémára utalhat. A lehető leghamarabb forduljon orvosához.

A {FANTÁZIA név}-vel kapcsolatos egyéb lehetséges mellékhatások

Más gyógyszerekhez hasonlóan a {FANTÁZIA név} is okozhat néha mellékhatásokat egyes személyekben. A gyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből legalább 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy minden 10 000-ből legfeljebb 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel:

- Hányinger, hasi fájdalom, székrekedés, bélgázosság, emésztési zavar, fejfájás, izomfájdalom, -gyengeség, hasmenés, álmatlanság, szédülés, mellkasi fájdalom, allergiás reakció, zsibbadás, izületi és hátfájdalom, erőtlenység, perifériás vizenyő, viszketés.

Néhány, {FANTÁZIA név}-t vagy hasonló típusú gyógyszert szedő betegnél más, kevésbé gyakori mellékhatást is megfigyeltek. A mellékhatások nem feltétlenül mindegyikét tulajdonították ezeknek a gyógyszereknek. A nemgyakori állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 100-at érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9900, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Anorexia (étvágytalanság), a kéz- és lábujjak zsibbadása, bizsergése, hányás, kiütés, izomgörcsök, váratlan vérzés vagy zúzódás, fülcsengés és vagy fejfájás, súlygyarapodás, memóriavesztés, csalánkiütés, rosszullét-érzés, impotencia, hajhullás, pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás, mely hasi fájdalmat okoz).

A ritka állapotok 10 000, {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 10-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9990, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- A bőr finom érintést- vagy fájdalmat érzékelő képességének csökkenése, az izmok érzékenysége, hólyagos kiütés, perifériás vizenyő (pl. bokaduzzanat), hepatitisz (májgyulladás), sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése), rabdomiolízis (súlyos izomfájdalom és -gyengeség, mely gyakran lázzal jár).

Az igen ritka állapotok 10 000 {FANTÁZIA név}-t szedő betegből kevesebb mint 1-et érintenek (ez azt jelenti, hogy 10 000-ből legalább 9999, {FANTÁZIA név}-t szedő betegnél valószínűleg nem fordulnak elő ezek a mellékhatások).

Ezek között szerepel

- Angioneurotikus vizenyő (az arc, a nyelv és a légcső duzzanata, mely súlyos légzési nehézségeket okozhat), Stevens-Johnson-szindróma (a bőr, a száj, a szemek és a nemiszervek súlyos felhólyagosodása), eritéma multiforme (foltos vörös kiütés). A vércukorszint emelkedését vagy csökkenését is megfigyelték (ha Ön cukorbeteg, továbbra is körültekintően ellenőrizze vércukorszintjét).

Ha mellékhatásokat észlel értesítse kezelőorvosát. Ő majd eldönti, milyen további lépések szükségesek.

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

5. HOGYAN KELL A {FANTÁZIA NÉV} 80 MG FILMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási körülményeket nem igényel.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (FELH:) után ne szedje a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtablettát, ha a bomlás látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta

A {FANTÁZIA név} hatóanyaga az atorvasztatin. Egy tableta 80 mg atorvasztatint tartalmaz atorvasztatin-kalcium-trihidrát formájában.

A {FANTÁZIA név} tableta egyéb összetevőket is tartalmaz: kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, poliszorbát 80, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát.

A {FANTÁZIA név} filmbevonata hipromellózt, polietilén-glikolt, titán-dioxidot (E171), talkumot, szimetikonot, sztearát emulgeátort, szorbinsavat és candelilla viaszt tartalmaz.

Milyen a {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A {FANTÁZIA név} filmtabletta fehér, ovális alakú. Egyik oldalán mélynyomású „80” másik oldalán „PD158” jelzéssel van ellátva.

A {FANTÁZIA név} 80 mg filmtabletta 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 és 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 200 (10 x 20) és 500 filmtablettát tartalmazó kórházi csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kizsuzelés kertül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

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

Ausztria

Belgium

Dánia

Finnország

Németország

Görögország

Olaszország

Luxembourg

Sortis

Lipitor

Zarator

Lipitor

Sortis

Lipitor

Xarator

Lipitor

Portugal	Zarator
Hollandia	Lipitor
Spanyolország	Zarator
Svédország	Lipitor

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}