

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Rakúsko	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Pfizer ApS	Zarator	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Pfizer Oy	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Pfizer Oy	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Pfizer Oy	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Pfizer Oy	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Nemecko	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Nemecko	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Nemecko	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Nemecko	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Grécko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Grécko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Grécko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Grécko	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Taliansko	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Taliansko	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Taliansko	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Taliansko	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Luxembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Luxembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Luxembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Luxembursko	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Pfizer bv	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Španielsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Španielsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Španielsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Španielsko	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	10 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	20 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	40 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Pfizer AB	Lipitor	80 mg	Filmom obalené tablety	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA ATORVASTATÍNU

(Sortis a súvisiace názvy – pozri príloha I)

Sortis a súvisiace názvy obsahujú atorvastatín, známy inhibítor HMG-CoA reductázy (statín), ktorý je registrovaný v EÚ od roku 1996 prostredníctvom postupu vzájomného uznávania a postupov na národnej úrovni. V súčasnosti sú schválené tieto indikácie pre atorvastatín:

- ako prídavok k diéte na zníženie zvýšenej hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a triglyceridov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické možnosti neviedli k dostatočnému účinku,
- na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Podkladové informácie o zmene typu II prostredníctvom postupu vzájomného uznávania (PVU)

V pôvodnej dokumentácii k zmene typu II predloženej prostredníctvom PVU, žiadateľ požadoval schválenie nasledujúcej indikácie:

„Prevencia kardiovaskulárnych príhod u pacientov s viacerými rizikovými faktormi (napríklad diabetici 2. typu s jedným rizikovým faktorom a pacienti s hypertenziou s 3 rizikovými faktormi) s normálnymi alebo zvýšenými hladinami cholesterolu, avšak bez klinicky preukázanej ischemickej choroby srdca (ICHS)“.

Tento text vznikol na základe výsledkov 2 randomizovaných kontrolovaných štúdií vykonaných s atorvastatínom 10 mg v primárnej prevencii kardiovaskulárnych chorôb (KVCH). Štúdia ASCOT-LLA bola vykonaná u 10 000 pacientov (vo veku 40 – 79 rokov) s normálnymi alebo mierne zvýšenými hladinami cholesterolu, ktorá neprekonalí IM ani sa neliečili s anginou pectoris, avšak mali hypertenziu a minimálne 3 ďalšie KV rizikové faktory, a hodnotila účinok atorvastatínu na fatálnu a nefatálnu ICHS. Atorvastatín významne znížil frekvenciu koronárnych a KV príhod, iktov a revaskularizačných výkonov v celej kohorte štúdie. Pri analýze podskupín podľa pohlavia (81 % mužov a 19 % žien) však bol prínosný účinok atorvastatínu pozorovaný iba u mužov, avšak nebol zistený u žien a celková mortalita a KV mortalita bola numericky vyššia (nie významne) u žien. Štúdia CARDS bola vykonaná u 2 838 pacientov (vo veku 40 – 75 rokov) s normálnymi alebo mierne zvýšenými hladinami cholesterolu, s diabetom 2. typu a 1 ďalším KV rizikovým faktorom a bez klinicky zreteľnej ICHS. Atorvastatín významne znížil frekvenciu veľkých KV príhod, frekvenciu fatálneho a nefatálneho AIM a nemého IM a frekvenciu iktov.

V záverečnej hodnotiacej správe (1. november 2005) navrhol referenčný členský štát túto indikáciu, s ktorou držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil:

„Prevencia kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetom 2. typu a jedným ďalším rizikovým faktorom, s normálnymi alebo zvýšenými hladinami cholesterolu, avšak bez klinicky preukázanej ischemickej choroby srdca“,

a tak obmedzil indikáciu na populáciu zaradenú do štúdie CARDS a presunul výsledky štúdie ASCOT-LLA do kapitoly 5.1 SPC, a to na základe nepreukázanej účinnosti v podskupine žien v tejto štúdii.

Na konci PVU došlo k rozporom medzi členskými štátmi ohľadne textu navrhovanej indikácie, ktorá primeraným spôsobom reaguje na dáta zo štúdií ASCOT-LLA a CARDS, efektívne vylučuje liečbu u nediabetikov a Španielsko podalo 1. decembra 2005 oficiálnu žiadosť o arbitrážne konanie na výbor CHMP. Na decembrovom plenárnom zasadnutí CHMP upravil zoznam otázok sústredený na tieto body:

1. Ako primerane reagovať v SPC na chýbajúci významný účinok v prospech žien u zloženého primárneho výsledného parametra a niekoľkých sekundárnych výsledných parametrov v podskupine žien.
2. Či sa má vylúčiť cieľová populácia štúdie ASCOT-LLA z navrhovanej indikácie a tým znemožniť liečbu nediabetických pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.
3. Či je kardioprotektívny účinok atorvastatínu vyšší, ak sa používa v kombinácii s určitou antihypertenzívnou liečbou a či sa má na túto skutočnosť reagovať v SPC.
4. V akom rozsahu sa môže požadovaná indikácia použiť na iné dávky atorvastatínu než tie, ktoré boli skúmané v štúdiách CARDS a ASCOT-LLA.
5. Prehľad schválených indikácií pre atorvastatín v jednotlivých štátoch EÚ na základe štúdií CARDS a ASCOT-LLA.

Vyhodnotenie klinickej účinnosti

Hlavnou otázkou, o ktorej sa diskutovalo na výbore CHMP, boli výsledky štúdie ASCOT-LLA, a to najmä nepreukázaný prínos a opačné trendy v mortalite u podskupiny žien a dopad zistenej interakcie medzi antihypertenzívom amlodipínom a atorvastatínom na hlavné výsledné parametre v určitých podskupinách pacientov v štúdiu. Atorvastatín významne znížil frekvenciu koronárnych a KV príhod, iktov a revaskularizačných výkonov v celej kohorte štúdie, avšak prospešný efekt u podskupiny žien nebol preukázaný a u žien bola celková mortalita a KV mortalita numericky vyššia (nie však významná). Aby mohli byť výsledky štúdie ASCOT-LLA dané do širšej perspektívy a na ďalšiu podporu bezpečnosti a prínosu atorvastatínu v primárnej prevencii KV príhod bez ohľadu na pohlavie pacientov, poskytol žiadateľ

- i) stručný prehľad údajov z ostatných statínových štúdií z hľadiska pohlavia pacientov
- ii) súčasný názor odborných spoločností na odporúčanú liečbu kardiovaskulárných chorôb u žien
- iii) kľúčové výsledky podľa pohlavia pacientov v štúdiách ASCOT-LLA a CARDS, pričom zdôraznil podobnosti jednotlivých štúdií
- iv) odkaz na súčasné regulačné smernice a odborné obmedzenia pri interpretovaní výsledkov získaných pri analýzach podskupín.

Žiadateľ predniesol argumenty v prospech názoru, že výsledky štúdie ASCOT-LLA u žien, ktoré sú založené na analýzach podskupín sú pravdepodobne iba náhodné nálezy a nepovažujú sa za vedecky natoľko silné, aby tvorili základ na regulačné akcie. Žiadateľ ďalej poskytol primerané a objektívne zdôvodnenie proti obmedzeniam, ktoré by vylúčili ženy z navrhovanej indikácie vzhľadom na súčasný stav znalostí o celkovo prínosných účinkoch liečby statínmi, ktoré platia tiež pre ženy, vrátane výsledkov štúdií, smerníc a medzinárodných odporúčaní.

Hlavný záujem sa sústredil na pojem „riziko KVCH“. Je zrejmé, že absolútny prínos upravený na vek primárnej prevencie KVCH je oveľa menší u žien než u mužov, keďže ženy majú menšie riziko KVCH

v rovnakom veku. Aby bolo možné dosiahnuť rovnakú absolútnu účinnosť atorvastatínu o oboch pohlaviach, je potrebné liečiť ženy, ktoré majú rovnaké absolútne riziko ako muži, tj. ženy s viacerými ďalšími rizikovými faktormi, ako je vyšší vek, menopauza atď. Lekári musia mať na mysli, že rozhodnutie liečiť ženy by malo byť založené nielen na klinických smerniciach o liečbe, ale tiež na určení absolútneho KV rizika, pričom by mali brať do úvahy pohlavie, vek, fajčenie, krvný tlak, cholesterol atď. (na príklad použitím Framinghamského skóre). Výbor CHMP preto súhlasí s názorom, že vyradenie žien z indikácie by odoprelo významnej podskupine populácie liečbu atorvastatínom, ak kardiovaskulárne riziko tejto podskupiny oprávňuje túto liečbu. Výbor CHMP je presvedčený, že vyššie uvedené nálezy týkajúce sa podskupiny žien v štúdií ASCOT-LLA by mali byť uvedené v kapitole 5.1 SPC.

Čo sa týka interakcie pozorovanej medzi atorvastatínom a amlodipínom, hodnotené údaje ukazujú, že táto interakcia má sporný klinický význam, ak vôbec existuje a nepredstavuje dôvod pre regulačnú akciu prikazujúcu úpravu preskripcie tohto lieku. Napriek tomu výbor CHMP považoval za dôležité reagovať na tento nález a zaradiť nižšie uvedené reálne stanovisko do odseku v časti 5.1 SPC, ktorý bude zhrnovat' výsledky štúdie ASCOT-LLA.

Menšiu diskusiu vyvolala otázka použiteľnosti výsledkov štúdie na ostatné sily atorvastatínu. Výbor CHMP súhlasí s názorom, že nie je žiaden dôvod sa domnievať, že vyššie dávky by mali menší efekt než dávka 10 mg v schválenej indikácii, a to nezávisle na individuálnych cieľových hladinách cholesterolu a potenciálne rozdielnom bezpečnostnom profile vyšších dávok atorvastatínu. Vhodné miesto pre odporúčania týkajúce sa dávok je časť 4.2 SPC a nie časť 4.1. Do časti 4.2 SPC je treba pridať príslušné odporúčanie týkajúce sa dávok.

Väčšia diskusia sa rozprúdila ohľadne textu indikácie, ktorý by čo najlepšie reagoval na výsledky hodnotených štúdií. Napriek súhlasu s požiadavkou žiadateľa nevyraďovať ženy a nediabetikov z indikácie, výbor CHMP považuje predmetnú indikáciu, ktorá odráža populáciu pacientov štúdií ASCOT-LLA a CARDS, za príliš širokú. V skutočnosti veľa pacientov v štúdií malo nízke riziko, a to najmä ženy v štúdií ASCOT-LLA. Výsledky štúdie ukazujú, že pre niektoré podskupiny s nízkym rizikom, ktoré boli zaradené do týchto štúdií, čo predstavuje veľkú populáciu, liečba nie je podporená súčasným stavom znalostí a schválenie tejto indikácie by viedlo k liečbe veľkého počtu pacientov, ktorí by nemali z hypolipidemickej liečby žiaden prospech. Preto výbor CHMP uprednostňuje obmedzenie indikácie na pacientov s vysokým rizikom prevej kardiovaskulárnej príhody, a tak tlačí na predpisujúceho lekára, aby u každého pacienta individuálne vyhodnotil jeho riziko a nie iba dodržiaval algoritmus rozhodovania o liečbe.

V súlade s vyššie uvedenými skutočnosťami výbor CHMP dospel k záveru, že indikácia pre atorvastatín „*Prevenencia kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa usudzuje na vyššie riziko prvej kardiovaskulárnej príhody, ako prídavok k úprave ďalších rizikových faktorov*“, primerane odráža dostupné údaje.

Celkové závery týkajúce sa pomeru prínosov a rizík

Výbor CHMP na svojom zasadnutí, ktoré sa konalo 20. až 23. marca 2006 posúdil údaje o účinnosti, ktoré predniesol držiteľ povolenia na uvedenie na trh a dospel k záveru, že bolo preukázané, že atorvastatín ako prídavok k úprave ďalších rizikových faktorov, bol účinný pri prevencii KV príhod u pacientov, u ktorých sa predpokladá vyššie riziko prvej KV príhody.

Výbor CHMP odporučil udelenie zmeny typu II, ktorou by sa rozšírila indikácia pre atorvastatín.

ODÔVODNENIE NÁVRHOV ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU:

Keďže

- výbor CHMP zvážil arbitrážne konanie podľa článku 6.12 Nariadenia Komisie (EK) č. 1084/2003 pre atorvastatín (Sortis),
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaradil do SPC text, ktorý navrhol výbor CHMP:
 - navrhuje sa pridať do časti 4.1 túto indikáciu:
Prevenčia kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa usudzuje na vyššie riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri kapitolu 5.1), ako prídavok k úprave ďalších rizikových faktorov.
 - dávkovanie v časti 4.2 bolo prepracované takto:
V primárne preventívnych štúdiách sa používala dávka 10 mg denne. Ak je potrebné dosiahnuť hladiny (LDL)-cholesterolu podľa terajších usmernení, potom môže byť potrebné použiť vyššie dávky.
 - časť 5.1 bola aktualizovaná tak, aby obsahovala výsledky štúdií ASCOT-LLA a CARDS:
Prevenčia kardiovaskulárneho ochorenia
Účinok atorvastatínu na fatálnu a nefatálnu ischemickú chorobu srdca bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s názvom „Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm“ (ASCOT-LLA). Do štúdie boli zaradení pacienti s hypertenziou, vo veku 40 – 79 rokov, ktorí neprekonali v minulosti infarkt myokardu ani neboli liečení na anginu pectoris a mali hladiny TC $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U všetkých pacientov boli prítomné najmenej 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčiari, diabetes mellitus, anamnéza ICHS u príbuzných prvého stupňa, pomer TC : HDL > 6 , ischemická choroba dolných končatín, hypertrofia ľavej komory, cerebrovaskulárna príhoda v minulosti, charakteristická abnormalita na EKG, proteínúria či albuminúria. Nie všetci pacienti zaradení do štúdie boli posúdení, ako pacienti s vysokým rizikom prvej kardiovaskulárnej príhody. Pacienti boli liečení antihypertenzívami (liečebný režim s amlodipínom alebo s atenololom) a buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 5618) alebo placebom (n = 5137).

Absolútne a relatívne zníženie rizika bolo nasledujúce:

Príhoda	Relatívne zníženie rizika (%)	Počet príhod (Sortis oproti placebu)	Absolútne zníženie rizika¹	Hodnota p
Fatálna ICHS a s nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Celkový počet kardiovaskulárnych príhod a revaskularizačných výkonov	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Celkový počet koronárnych príhod	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹ Na základe rozdielu hrubých počtov príhod pri mediáne času sledovania 3,3 rokov
ICHS = ischemická choroba srdca, IM = infarkt myokardu

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita neboli významne znížené (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). Pri analýze podskupín podľa pohlavia (81 % mužov a 19 % žien) bol prínosný účinok atorvastatínu pozorovaný u mužov, avšak nebol zistený u žien, čo bolo pravdepodobne spôsobené nízkym počtom príhod v podskupine žien.

Celková a kardiovaskulárna mortalita boli numericky vyššie u žien (38 oproti 30 a 17 oproti 12), tieto nálezy však neboli štatisticky významné. Bola zistená významná liečebná interakcia u východiskovej liečby. Primárny výsledný parameter (fatálna ICHS a nefatálny IM) bol významne znížený atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (pomer rizika HR 0,47 (0,32 – 0,69), $p = 0,00008$), avšak nie u pacientov liečených atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), $p = 0,287$).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne ochorenie bol tiež hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii pod názvom "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS) u pacientov s diabetom 2. typu, vo veku 40 – 75 rokov, bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s hladinou LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). U všetkých pacientov bol prítomný najmenej 1 z týchto rizikových faktorov: hypertenzia, fajčiarstvo v súčasnosti, retinopatia, mikroalbuminúria alebo makroalbuminúria. Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne ($n = 1428$) alebo placebom ($n = 1410$) po medián času sledovania 3,9 rokov.

Absolútne a relatívne zníženie rizika bolo nasledujúce:

Príhoda	Relatívne zníženie rizika (%)	Počet príhod (Sortis oproti placebo)	Absolútne zníženie rizika ¹	Hodnota p
Hlavné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, nemý IM, smrť na akútnu ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, iktus	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny AIM, nemý IM	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Iktus (fatálne a nefatálne	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹ Na základe rozdielu hrubých počtov príhod pri mediáne času sledovania 3,9 rokov

AIM = akútny infarkt myokardu, CABG = koronárny bypass, ICHS = ischemická choroba srdca, IM = infarkt myokardu, PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika

Nebol podaný dôkaz o rozdieli v liečebnom účinku podľa pohlavia a veku pacientov či hladiny LDL-C. Bol pozorovaný priaznivý trend ohľadne miery mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

Bolo pozorované relatívne riziko smrti o 27 % (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine) pri hraničnej štatistickej významnosti ($p = 0,0592$).

- Neboli zistené žiadne neobvyklé bezpečnostné nálezy vo vzťahu k rozšíreniu indikácie.
- V dôsledku toho výbor CHMP zvážil, že bilancia prínosu a rizika u vyššie uvedenej indikácie je priaznivá.

Výbor CHMP odporučil udelenie zmeny v rámci povolenia na uvedenie na trh, ku ktorému sa v prílohe III pre atorvastatín nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalov a písomná informácia pre používateľa (Sortis a súvisiace názvy – pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalená tableta

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocné látky:

Každá {(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 32,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela elipsovité filmom obalená tableta s vyrazeným číslom "10" na jednej strane a "PD 155" na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

{(Vymyslený) názov} je indikovaný so súčasne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo zmiešanou (kombinovanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

{(Vymyslený) názov} je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenca kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby {(Vymyslený) názov} sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby {(Vymyslený) názov}.

Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Každá denná dávka atorvastatínu sa užije naraz a jej podanie nie je závislé na čase alebo príjme potravy.

U pacientov s potvrdenou ischemickou chorobou srdca alebo ostatných pacientov so zvýšeným rizikom ischémie je liečebným cieľom LDL-cholesterol < 3 mmol/l (alebo < 115 mg/dl) a celkový cholesterol < 5 mmol/l (alebo < 190 mg/dl).

Upravené podľa "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.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka {(Vymyslený) názov} 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej terapii trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu {(Vymyslený) názov} 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať iónomenič viažuci žlčové kyseliny v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov, v ktorej bolo zaradených 64 pacientov, sa u 46 pacientov potvrdila informácia o LDL receptore. U týchto 46 pacientov došlo k priemernému zníženiu LDL-cholesterolu asi o 21 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Dávkovanie atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne. Atorvastatín sa má u týchto pacientov používať ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

V štúdiách primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou

Ochorenie obličiek neovplyvňuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ani účinky {(Vymyslený) názov} na lipidy. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Použitie u starších pacientov

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

Použitie u detí

Liečbu u detí majú vykonávať iba špecialisti.

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené na malý počet pacientov (vo veku 4 - 17 rokov) s ťažkými dyslipidémiami, ako je homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Odporúčaná začiatková dávka u tejto populácie je 10 mg atorvastatínu denne. Dávkovanie sa môže zvýšiť až na 80 mg denne v závislosti od odpovede a znášanlivosti. Údaje o bezpečnosti liečby vo vzťahu k vývoju detí sa u tejto populácie nevyhodnocovali.

4.3 Kontraindikácie

{(Vymyslený) názov} je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt
- s myopatiou
- počas gravidity
- v období dojčenia
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek náznaky alebo symptómy poškodenia pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormalizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu {(Vymyslený) názov} ukončiť (pozri časť 4.8).

{(Vymyslený) názov} by sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt CPK (> 10-krát ULN), myoglobínémie a myoglobínúrie, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek.

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínfosfokinázy (CPK) sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- renálne poškodenie
- hypotyreóza
- pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej dystrofie
- pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu
- u starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy

V takýchto prípadoch, sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CPK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba atorvastatínom nesmie začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínfosfokinázy

Kreatínfosfokináza (CPK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CPK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CPK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť ich hodnoty CPK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú denný dyskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CPK zvýšené na $\leq 5 \times$ ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CPK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CPK (> 10-krát ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súčasnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ako sú: cyklosporín, erytromycín, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacín, gemfibrozil, iné fibráty alebo inhibítory HIV-proteáz (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Pacienti so zriedkavými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, s deficitom Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG-CoA reduktáz sa zvyšuje súčasným podávaním cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antimykotík azolového typu alebo niacínu, pričom v zriedkavých prípadoch viedlo k rabdomyolýze s poruchou renálnych funkcií ako následok myoglobinúrie. Preto sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko konkomitantnej liečby (pozri časť 4.4).

Inhibitory cytochrómu P450 3A4

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4. Interakcie môžu nastať pri podávaní {(Vymyslený) názov} s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (napr. cyklosporínom, makrolidovými antibiotikami vrátane erytromycínu a klaritromycínu, nefazodonom, antimykotikami azolového typu vrátane itraconazolu a inhibítormi HIV proteáz). Konkomitantné podávanie môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme. Preto sa vyžaduje zvláštna opatnosť, ak sa atorvastatín používa v kombinácii s takýmito liekmi. (Pozri tiež časť 4.4.)

Inhibitory P-glykoproteínu

Atorvastatín a metabolity atorvastatínu sú substrátmi P-glykoproteínu. Inhibitory P-glykoproteínu (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť atorvastatínu.

Erytromycín, klaritromycín

Súčasné podávanie atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a erytromycínu (500 mg 4-krát denne), alebo atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a klaritromycínu (500 mg 2-krát denne), známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme. Klaritromycín zvýšil parametre atorvastatínu $C_{\max}$ o 56 % a AUC o 80 %.

Itrakonazol

Súčasné podávanie atorvastatínu 40 mg a itraconazolu 200 mg denne viedlo k 3-násobnému zvýšeniu AUC atorvastatínu.

Inhibitory proteáz

Súčasné podávanie atorvastatínu a inhibítorov proteáz, známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme.

Grapefruitová šťava

Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované CYP3A4. Požitie 240 ml grapefruitovej šťavy viedlo k nárastu AUC atorvastatínu o 37 % a zníženiu AUC aktívnych ortohydroxymetabolitov o 20,4 %. Avšak veľké množstvo grapefruitovej šťavy (vyše 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-krát a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA reduktáz 1,3-krát. Súčasný príjem veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa preto neodporúča.

Induktory cytochrómu P450 3A4

Účinok induktorov cytochrómu P450 3A4 (napr. rifampicín alebo fenytoín) na {(Vymyslený) názov}, nie je známy. Možné interakcie s ďalšími substrátmi tohto izozýmu nie sú známe, ale majú sa brať do úvahy u iných liekov s úzkym terapeutickým indexom, napr. antiarytmik III. triedy vrátane amiodaronu.

Iná konkomitantná liečba

Gemfibrozil / fibráty

Riziko atorvastatínom vyvolanej myopatie sa môže zvýšiť pri konkomitantnom použití fibrátov. Podľa výsledkov in vitro štúdií je metabolická cesta atorvastatínu pomocou glukuronidácie inhibovaná gemfibrozilom. Toto by mohlo viesť ku zvýšeným hodnotám atorvastatínu v plazme. (Pozri tiež časť 4.4.)

Digoxín

Súčasné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu nemalo vplyv na ustálené plazmatické koncentrácie digoxínu. Avšak po súčasnom podávaní digoxínu a 80 mg atorvastatínu denne sa koncentrácie digoxínu zvýšili približne o 20 %. Táto interakcia sa dá vysvetliť inhibíciou transportného proteínu membrány, P-glykoproteínu. Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie {(Vymyslený) názov} s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu koncentrácie noretisterónu a etinylestradiolu. Tieto zvýšené koncentrácie sa musia brať do úvahy pri voľbe dávkovania antikoncepcie.

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (asi o 25 %) pri súčasnom užívaní kolestipolu so {(Vymyslený) názov}. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri kombinovanej liečbe {(Vymyslený) názov} a kolestipolu než pri podávaní každého lieku samostatne.

Antacidum

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} spolu s perorálnou suspenziou antacida obsahujúcou hydroxid horečnatý a hlinitý viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov asi o 35 %, avšak nebola zaznamenaná zmena v poklese LDL-cholesterolu.

Warfarín

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} a warfarínu viedlo počas prvých dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času, ktorý sa do 15 dní liečby {(Vymyslený) názov} opäť normalizoval. Aj napriek tomu majú byť pacienti užívajúci warfarín starostlivo monitorovaní, ak je ich liečba doplnená o {(Vymyslený) názov}.

Fenazón

Súčasné podávanie opakovaných dávok {(Vymyslený) názov} a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

Cimetidín

V interakčnej štúdii s cimetidínom a {(Vymyslený) názov} sa nepozorovali žiadne interakcie.

Amlodipín

Farmakokinetika atorvastatínu nebola ovplyvnená súčasným podávaním atorvastatínu 80 mg a amlodipínu 10 mg v ustálenom stave.

Iné

Klinické štúdie, počas ktorých sa podával {(Vymyslený) názov} s antihypertenzívami alebo hypoglykemikami, nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

{{(Vymyslený) názov}} je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné metódy. Bezpečnosť atorvastatínu v gravidite a počas laktácie nebola ešte dokázaná.

Pokusy na zvieratách dokazujú, že inhibítory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Vývoj potomkov potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie sa znížilo počas podávania atorvastatínu samiciam potkanov v dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň (klinické systémové dávky).

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku. Nie je známe, či tento liek alebo jeho metabolity prestupujú do ľudského materského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

{{(Vymyslený) názov}} má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne vrátane zápchy, nadúvania, dyspepsie, bolesti brucha, ktoré obvykle ustúpia pri pokračovaní v liečbe.

Z klinických skúšaní bolo z dôvodu nežiaducich účinkov v súvislosti so {{(Vymyslený) názov}} vyradených menej ako 2 % pacientov.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich účinkov {{(Vymyslený) názov}} podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými postmarketingovými skúsenosťami.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$).

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

Menej časté: anorexia, vracanie.

Ochorenia krvi a lymfatického systému

Menej časté: trombocytopenia.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Poruchy endokrinného systému

Menej časté: alopecia, hyperglykémia, hypoglykémia, pankreatitída.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: nespavosť.

Menej časté: amnézia.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat, parestézia, hypestézia.

Menej časté: periférna neuropatia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, cholestatický ikterus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: kožná vyrážka, pruritus.

Menej časté: žihľavka.

Veľmi zriedkavé: angioneurotický edém, bulózne ekzantém (vrátane multiformného erytému, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy).

Ochorenia ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia.

Menej časté: myopatia.

Zriedkavé: myozitída, rabdomyolýza.

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: impotencia.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesti na hrudi, bolesť chrbta, periférny edém.

Menej časté: nevoľnosť, prírastok na hmotnosti.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Rovnako ako u tých inhibítorov HMG-CoA reduktázy sa u pacientov liečených {(Vymyslený) názov} pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obvykle mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CPK) na viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. (Pozri časť 4.4.)

4.9 Predávkovanie

Špeciálna liečba pri predávkovaní {(Vymyslený) názov} neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby pridružiť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečeňové testy a treba monitorovať hodnoty CPK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza nemá význam pre zvýšenie klírensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA05

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny o nízkej hustote (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchlí absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti na dávke bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým na inzulíne.

Bolo dokázané, že zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality. Štúdie sledujúce vplyv atorvastatínu na mortalitu a morbiditu neboli ešte ukončené.

Ateroskleróza

V štúdii REVERSAL (“Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov

pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdií bol IVUS vykonaný na začiatku ("baseline") a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") - 0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a + 2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdií nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne parametre "endpoints" (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) znížil na priemernú hodnotu 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania "baseline" 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu "TC" o 34,1 % (pravastatín: - 18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov "TG" o 20 % (pravastatín: - 6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: + 5,6 %, p = nesignifikantné "NS"). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Akútny koronárny syndróm

V štúdií MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3086 pacientov (atorvastatín n = 1538; placebo n = 1548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angína pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischemie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdií MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 - 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych

rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6 , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa signifikantne neznížili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientiek (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa signifikantná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenzívnej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa signifikantne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznížil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii CARDS (“Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 - 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebu)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba
srdca;

IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG–CoA reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. “first-pass“ metabolizmu v pečeni.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže asi ≥ 98 % na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. In vitro je inhibícia HMG–CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG–CoA reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Vylučovanie

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by liek prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Stredný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Špeciálne skupiny pacientov

- Starší pacienti: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších pacientov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.
- Deti: Farmakokinetické údaje u detskej populácie nie sú k dispozícii.
- Pohlavie: Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie $C_{\max}$ a o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.
- Renálna insuficiencia: Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.
- Pečeňová insuficiencia: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u $C_{\max}$ a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene ("Child-Pugh B").

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nebol u potkanov kancerogénny. Maximálna testovaná dávka bola 63-krát vyššia než najvyššia dávka u človeka (80 mg/deň) po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti a 8 až 16-krát vyššia po prepočítaní na hodnotu $AUC_{(0-24)}$, kde tvorila základ celková inhibičná aktivita. V dvojročnej štúdii u myší stúpila incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc v skupine, ktorej bola podaná maximálna dávka. Táto dávka bola 250-krát vyššia ako maximálna dávka u človeka po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti. Systémová expozícia bola 6 až 11-krát vyššia po prepočítaní na $AUC_{(0-24)}$.

Atorvastatín nevykazoval ani mutagénny ani klastogénny potenciál v štyroch testoch in vitro s metabolickou aktiváciou alebo bez nej a rovnako nevykazoval tento potenciál v jednom testovanom systéme in vivo. V pokusoch na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na plodnosť samčích jedincov v dávkach do 175 mg/kg/deň alebo samíc do 225 mg/kg/deň a nevykazoval teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan vápenatý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
hyprolóza
magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
simetikon
stearátové emulzifikátory
kyselina sorbová
kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet.
Nemocničné balenie obsahujúce 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Blistre sa skladajú z tvarovateľného filmu vyrobeného z polyamidu/hliníkovej fólie/polyvinylchloridu a podložky vyrobenej z papiera/polyesteru/hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy alebo hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

21. november 1996 / 31. október 2001

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalená tableta

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocné látky:

Každá {(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 65,61 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela elipsovité filmom obalená tableta s vyrazeným číslom “20” na jednej strane a “PD 156” na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

{(Vymyslený) názov} je indikovaný so súčasne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo zmiešanou (kombinovanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

{(Vymyslený) názov} je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby {(Vymyslený) názov} sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby {(Vymyslený) názov}.

Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Každá denná dávka atorvastatínu sa užije naraz a jej podanie nie je závislé na čase alebo príjme potravy.

U pacientov s potvrdenou ischemickou chorobou srdca alebo ostatných pacientov so zvýšeným rizikom ischémie je liečebným cieľom LDL-cholesterol < 3 mmol/l (alebo < 115 mg/dl) a celkový cholesterol < 5 mmol/l (alebo < 190 mg/dl).

Upravené podľa "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.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka {(Vymyslený) názov} 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej terapii trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu {(Vymyslený) názov} 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať iónomenič viažuci žlčové kyseliny v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov, v ktorej bolo zaradených 64 pacientov, sa u 46 pacientov potvrdila informácia o LDL receptore. U týchto 46 pacientov došlo k priemernému zníženiu LDL-cholesterolu asi o 21 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Dávkovanie atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne. Atorvastatín sa má u týchto pacientov používať ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

V štúdiách primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou

Ochorenie obličiek neovplyvňuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ani účinky {(Vymyslený) názov} na lipidy. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Použitie u starších pacientov

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

Použitie u detí

Liečbu u detí majú vykonávať iba špecialisti.

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené na malý počet pacientov (vo veku 4 - 17 rokov) s ťažkými dyslipidémiami, ako je homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Odporúčaná začiatková dávka u tejto populácie je 10 mg atorvastatínu denne. Dávkovanie sa môže zvýšiť až na 80 mg denne v závislosti od odpovede a znášanlivosti. Údaje o bezpečnosti liečby vo vzťahu k vývoju detí sa u tejto populácie nevyhodnocovali.

4.3 Kontraindikácie

{(Vymyslený) názov} je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt
- s myopatiou
- počas gravidity
- v období dojčenia
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek náznaky alebo symptómy poškodenia pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormalizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu {(Vymyslený) názov} ukončiť (pozri časť 4.8).

{(Vymyslený) názov} by sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt CPK (> 10-krát ULN), myoglobínémie a myoglobínúrie, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek.

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínfosfokinázy (CPK) sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- renálne poškodenie
- hypotyreóza
- pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej dystrofie
- pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu
- u starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy

V takýchto prípadoch, sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CPK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba atorvastatínom nesmie začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínfosfokinázy

Kreatínfosfokináza (CPK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CPK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CPK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť ich hodnoty CPK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčínujú denný dyskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CPK zvýšené na $\leq 5 \times$ ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CPK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CPK (> 10-krát ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súčasnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ako sú: cyklosporín, erytromycín, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacín, gemfibrozil, iné fibráty alebo inhibítory HIV-proteáz (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Pacienti so zriedkavými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, s deficitom Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG-CoA reduktáz sa zvyšuje súčasným podávaním cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antimykotík azolového typu alebo niacínu, pričom v zriedkavých prípadoch viedlo k rabdomyolýze s poruchou renálnych funkcií ako následok myoglobinúrie. Preto sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko konkomitantnej liečby (pozri časť 4.4).

Inhibitory cytochrómu P450 3A4

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4. Interakcie môžu nastať pri podávaní {(Vymyslený) názov} s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (napr. cyklosporínom, makrolidovými antibiotikami vrátane erytromycínu a klaritromycínu, nefazodonom, antimykotikami azolového typu vrátane itraconazolu a inhibítormi HIV proteáz). Konkomitantné podávanie môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme. Preto sa vyžaduje zvláštna opatrnosť, ak sa atorvastatín používa v kombinácii s takýmito liekmi. (Pozri tiež časť 4.4.)

Inhibitory P-glykoproteínu

Atorvastatín a metabolity atorvastatínu sú substrátmi P-glykoproteínu. Inhibitory P-glykoproteínu (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť atorvastatínu.

Erytromycín, klaritromycín

Súčasné podávanie atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a erytromycínu (500 mg 4-krát denne), alebo atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a klaritromycínu (500 mg 2-krát denne), známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme. Klaritromycín zvýšil parametre atorvastatínu $C_{\max}$ o 56 % a AUC o 80 %.

Itrakonazol

Súčasné podávanie atorvastatínu 40 mg a itraconazolu 200 mg denne viedlo k 3-násobnému zvýšeniu AUC atorvastatínu.

Inhibitory proteáz

Súčasné podávanie atorvastatínu a inhibítorov proteáz, známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme.

Grapefruitová šťava

Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované CYP3A4. Požitie 240 ml grapefruitovej šťavy viedlo k nárastu AUC atorvastatínu o 37 % a zníženiu AUC aktívnych ortohydroxymetabolitov o 20,4 %. Avšak veľké množstvo grapefruitovej šťavy (vyše 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-krát a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA reduktáz 1,3-krát. Súčasný príjem veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa preto neodporúča.

Induktory cytochrómu P450 3A4

Účinok induktorov cytochrómu P450 3A4 (napr. rifampicín alebo fenytoín) na {(Vymyslený) názov}, nie je známy. Možné interakcie s ďalšími substrátmi tohto izozýmu nie sú známe, ale majú sa brať do úvahy u iných liekov s úzkym terapeutickým indexom, napr. antiarytmik III. triedy vrátane amiodaronu.

Iná konkomitantná liečba

Gemfibrozil / fibráty

Riziko atorvastatínom vyvolanej myopatie sa môže zvýšiť pri konkomitantnom použití fibrátov. Podľa výsledkov in vitro štúdií je metabolická cesta atorvastatínu pomocou glukuronidácie inhibovaná gemfibrozilom. Toto by mohlo viesť ku zvýšeným hodnotám atorvastatínu v plazme. (Pozri tiež časť 4.4.)

Digoxín

Súčasné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu nemalo vplyv na ustálené plazmatické koncentrácie digoxínu. Avšak po súčasnom podávaní digoxínu a 80 mg atorvastatínu denne sa koncentrácie digoxínu zvýšili približne o 20 %. Táto interakcia sa dá vysvetliť inhibíciou transportného proteínu membrány, P-glykoproteínu. Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie {(Vymyslený) názov} s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu koncentrácie noretisterónu a etinylestradiolu. Tieto zvýšené koncentrácie sa musia brať do úvahy pri voľbe dávkovania antikoncepcie.

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (asi o 25 %) pri súčasnom užívaní kolestipolu so {(Vymyslený) názov}. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri kombinovanej liečbe {(Vymyslený) názov} a kolestipolu než pri podávaní každého lieku samostatne.

Antacidum

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} spolu s perorálnou suspenziou antacida obsahujúcou hydroxid horečnatý a hlinitý viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov asi o 35 %, avšak nebola zaznamenaná zmena v poklese LDL-cholesterolu.

Warfarín

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} a warfarínu viedlo počas prvých dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času, ktorý sa do 15 dní liečby {(Vymyslený) názov} opäť normalizoval. Aj napriek tomu majú byť pacienti užívajúci warfarín starostlivo monitorovaní, ak je ich liečba doplnená o {(Vymyslený) názov}.

Fenazón

Súčasné podávanie opakovaných dávok {(Vymyslený) názov} a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

Cimetidín

V interakčnej štúdii s cimetidínom a {(Vymyslený) názov} sa nepozorovali žiadne interakcie.

Amlodipín

Farmakokinetika atorvastatínu nebola ovplyvnená súčasným podávaním atorvastatínu 80 mg a amlodipínu 10 mg v ustálenom stave.

Iné

Klinické štúdie, počas ktorých sa podával {(Vymyslený) názov} s antihypertenzívami alebo hypoglykemikami, nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

{{(Vymyslený) názov}} je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné metódy. Bezpečnosť atorvastatínu v gravidite a počas laktácie nebola ešte dokázaná.

Pokusy na zvieratách dokazujú, že inhibítory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Vývoj potomkov potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie sa znížilo počas podávania atorvastatínu samiciam potkanov v dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň (klinické systémové dávky).

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku. Nie je známe, či tento liek alebo jeho metabolity prestupujú do ľudského materského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

{{(Vymyslený) názov}} má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne vrátane zápchy, nadúvania, dyspepsie, bolesti brucha, ktoré obvykle ustúpia pri pokračovaní v liečbe.

Z klinických skúšaní bolo z dôvodu nežiaducich účinkov v súvislosti so {{(Vymyslený) názov}} vyradených menej ako 2 % pacientov.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich účinkov {{(Vymyslený) názov}} podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými postmarketingovými skúsenosťami.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$).

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

Menej časté: anorexia, vracanie.

Ochorenia krvi a lymfatického systému

Menej časté: trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Poruchy endokrinného systému

Menej časté: alopecia, hyperglykémia, hypoglykémia, pankreatitída.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: nespavosť.

Menej časté: amnézia.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat, parestézia, hypestézia.

Menej časté: periférna neuropatia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, cholestatický ikterus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: kožná vyrážka, pruritus.

Menej časté: žihľavka.

Veľmi zriedkavé: angioneurotický edém, bulózne ekzantém (vrátane multiformného erytému, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy).

Ochorenia ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia.

Menej časté: myopatia.

Zriedkavé: myozitída, rabdomyolýza.

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: impotencia.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesti na hrudi, bolesť chrbta, periférny edém.

Menej časté: nevoľnosť, prírastok na hmotnosti.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Rovnako ako u tých inhibítorov HMG-CoA reduktázy sa u pacientov liečených {(Vymyslený) názov} pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obvykle mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CPK) na viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. (Pozri časť 4.4.)

4.9 Predávkovanie

Špeciálna liečba pri predávkovaní {(Vymyslený) názov} neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby pridružiť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečeňové testy a treba monitorovať hodnoty CPK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza nemá význam pre zvýšenie klírensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA05

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny o nízkej hustote (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti na dávke bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým na inzulíne.

Bolo dokázané, že zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality. Štúdie sledujúce vplyv atorvastatínu na mortalitu a morbiditu neboli ešte ukončené.

Ateroskleróza

V štúdii REVERSAL (“Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov

pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii bol IVUS vykonaný na začiatku ("baseline") a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") - 0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a + 2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdii nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne parametre "endpoints" (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) znížil na priemernú hodnotu $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania "baseline" $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu "TC" o 34,1 % (pravastatín: - 18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov "TG" o 20 % (pravastatín: - 6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: + 5,6 %, p = nesignifikantné "NS"). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Akútny koronárny syndróm

V štúdii MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3086 pacientov (atorvastatín n = 1538; placebo n = 1548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angína pectoris s prejavmi ischémie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischémie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdii MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 - 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych

rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6 , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa signifikantne neznížili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientiek (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa signifikantná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenzívnej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa signifikantne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznížil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii CARDS (“Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 - 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebu)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba
srdca;

IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG–CoA reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. “first-pass“ metabolizmu v pečeni.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže asi ≥ 98 % na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. In vitro je inhibícia HMG–CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG–CoA reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Vylučovanie

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by liek prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Stredný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG–CoA reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Špeciálne skupiny pacientov

- Starší pacienti: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších pacientov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.
- Deti: Farmakokinetické údaje u detskej populácie nie sú k dispozícii.
- Pohlavie: Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie $C_{\max}$ a o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.
- Renálna insuficiencia: Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.
- Pečeňová insuficiencia: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u $C_{\max}$ a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene (“Child-Pugh B”).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nebol u potkanov kancerogénny. Maximálna testovaná dávka bola 63-krát vyššia než najvyššia dávka u človeka (80 mg/deň) po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti a 8 až 16-krát vyššia po prepočítaní na hodnotu $AUC_{(0-24)}$, kde tvorila základ celková inhibičná aktivita. V dvojročnej štúdii u myší stúpla incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc v skupine, ktorej bola podaná maximálna dávka. Táto dávka bola 250-krát vyššia ako maximálna dávka u človeka po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti. Systémová expozícia bola 6 až 11-krát vyššia po prepočítaní na $AUC_{(0-24)}$.

Atorvastatín nevykazoval ani mutagénny ani klastogénny potenciál v štyroch testoch in vitro s metabolickou aktiváciou alebo bez nej a rovnako nevykazoval tento potenciál v jednom testovanom systéme in vivo. V pokusoch na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na plodnosť samčích jedincov v dávkach do 175 mg/kg/deň alebo samíc do 225 mg/kg/deň a nevykazoval teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan vápenatý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
hyprolóza
magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
simetikon
stearátové emulzifikátory
kyselina sorbová
kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet.
Nemocničné balenie obsahujúce 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Blistre sa skladajú z tvarovateľného filmu vyrobeného z polyamidu/hliníkovej fólie/polyvinylchloridu a podložky vyrobenej z papiera/polyesteru/hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy alebo hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

21. november 1996 / 31. október 2001

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 40 mg filmom obalená tableta

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocné látky:

Každá {(Vymyslený) názov} 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 131,22 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela elipsovité filmom obalená tableta s vyrazeným číslom “40” na jednej strane a “PD 157” na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

{(Vymyslený) názov} je indikovaný so súčasne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo zmiešanou (kombinovanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

{(Vymyslený) názov} je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby {(Vymyslený) názov} sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby {(Vymyslený) názov}.

Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Každá denná dávka atorvastatínu sa užije naraz a jej podanie nie je závislé na čase alebo príjme potravy.

U pacientov s potvrdenou ischemickou chorobou srdca alebo ostatných pacientov so zvýšeným rizikom ischémie je liečebným cieľom LDL-cholesterol < 3 mmol/l (alebo < 115 mg/dl) a celkový cholesterol < 5 mmol/l (alebo < 190 mg/dl).

Upravené podľa "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.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka {(Vymyslený) názov} 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej terapii trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu {(Vymyslený) názov} 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať iónomenič viažuci žľožové kyseliny v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov, v ktorej bolo zaradených 64 pacientov, sa u 46 pacientov potvrdila informácia o LDL receptore. U týchto 46 pacientov došlo k priemernému zníženiu LDL-cholesterolu asi o 21 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Dávkovanie atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne. Atorvastatín sa má u týchto pacientov používať ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

V štúdiách primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou

Ochorenie obličiek neovplyvňuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ani účinky {(Vymyslený) názov} na lipidy. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Použitie u starších pacientov

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

Použitie u detí

Liečbu u detí majú vykonávať iba špecialisti.

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené na malý počet pacientov (vo veku 4 - 17 rokov) s ťažkými dyslipidémiami, ako je homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Odporúčaná začiatková dávka u tejto populácie je 10 mg atorvastatínu denne. Dávkovanie sa môže zvýšiť až na 80 mg denne v závislosti od odpovede a znášanlivosti. Údaje o bezpečnosti liečby vo vzťahu k vývoju detí sa u tejto populácie nevyhodnocovali.

4.3 Kontraindikácie

{(Vymyslený) názov} je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt
- s myopatiou
- počas gravidity
- v období dojčenia
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek náznaky alebo symptómy poškodenia pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormalizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu {(Vymyslený) názov} ukončiť (pozri časť 4.8).

{(Vymyslený) názov} by sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt CPK (> 10-krát ULN), myoglobínémie a myoglobínúrie, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek.

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínfosfokinázy (CPK) sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- renálne poškodenie
- hypotyreóza
- pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej dystrofie
- pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu
- u starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy

V takýchto prípadoch, sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CPK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba atorvastatínom nesmie začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínfosfokinázy

Kreatínfosfokináza (CPK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CPK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CPK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť ich hodnoty CPK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú denný dyskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CPK zvýšené na $\leq 5 \times$ ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CPK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CPK (> 10-krát ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súčasnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ako sú: cyklosporín, erytromycín, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacín, gemfibrozil, iné fibráty alebo inhibítory HIV-proteáz (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Pacienti so zriedkavými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, s deficitom Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG-CoA reduktáz sa zvyšuje súčasným podávaním cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antimykotík azolového typu alebo niacínu, pričom v zriedkavých prípadoch viedlo k rabdomyolýze s poruchou renálnych funkcií ako následok myoglobinúrie. Preto sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko konkomitantnej liečby (pozri časť 4.4).

Inhibitory cytochrómu P450 3A4

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4. Interakcie môžu nastať pri podávaní {(Vymyslený) názov} s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (napr. cyklosporínom, makrolidovými antibiotikami vrátane erytromycínu a klaritromycínu, nefazodonom, antimykotikami azolového typu vrátane itraconazolu a inhibítormi HIV proteáz). Konkomitantné podávanie môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme. Preto sa vyžaduje zvláštna opatrnosť, ak sa atorvastatín používa v kombinácii s takýmito liekmi. (Pozri tiež časť 4.4.)

Inhibitory P-glykoproteínu

Atorvastatín a metabolity atorvastatínu sú substrátmi P-glykoproteínu. Inhibitory P-glykoproteínu (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť atorvastatínu.

Erytromycín, klaritromycín

Súčasné podávanie atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a erytromycínu (500 mg 4-krát denne), alebo atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a klaritromycínu (500 mg 2-krát denne), známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme. Klaritromycín zvýšil parametre atorvastatínu $C_{\max}$ o 56 % a AUC o 80 %.

Itrakonazol

Súčasné podávanie atorvastatínu 40 mg a itraconazolu 200 mg denne viedlo k 3-násobnému zvýšeniu AUC atorvastatínu.

Inhibitory proteáz

Súčasné podávanie atorvastatínu a inhibítorov proteáz, známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme.

Grapefruitová šťava

Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované CYP3A4. Požitie 240 ml grapefruitovej šťavy viedlo k nárastu AUC atorvastatínu o 37 % a zníženiu AUC aktívnych ortohydroxymetabolitov o 20,4 %. Avšak veľké množstvo grapefruitovej šťavy (vyše 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-krát a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA reduktáz 1,3-krát. Súčasný príjem veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa preto neodporúča.

Induktory cytochrómu P450 3A4

Účinok induktorov cytochrómu P450 3A4 (napr. rifampicín alebo fenytoín) na {(Vymyslený) názov}, nie je známy. Možné interakcie s ďalšími substrátmi tohto izozýmu nie sú známe, ale majú sa brať do úvahy u iných liekov s úzkym terapeutickým indexom, napr. antiarytmik III. triedy vrátane amiodaronu.

Iná konkomitantná liečba

Gemfibrozil / fibráty

Riziko atorvastatínom vyvolanej myopatie sa môže zvýšiť pri konkomitantnom použití fibrátov. Podľa výsledkov in vitro štúdií je metabolická cesta atorvastatínu pomocou glukuronidácie inhibovaná gemfibrozilom. Toto by mohlo viesť ku zvýšeným hodnotám atorvastatínu v plazme. (Pozri tiež časť 4.4.)

Digoxín

Súčasné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu nemalo vplyv na ustálené plazmatické koncentrácie digoxínu. Avšak po súčasnom podávaní digoxínu a 80 mg atorvastatínu denne sa koncentrácie digoxínu zvýšili približne o 20 %. Táto interakcia sa dá vysvetliť inhibíciou transportného proteínu membrány, P-glykoproteínu. Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie {(Vymyslený) názov} s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu koncentrácie noretisterónu a etinylestradiolu. Tieto zvýšené koncentrácie sa musia brať do úvahy pri voľbe dávkovania antikoncepcie.

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (asi o 25 %) pri súčasnom užívaní kolestipolu so {(Vymyslený) názov}. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri kombinovanej liečbe {(Vymyslený) názov} a kolestipolu než pri podávaní každého lieku samostatne.

Antacidum

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} spolu s perorálnou suspenziou antacida obsahujúcou hydroxid horečnatý a hlinitý viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov asi o 35 %, avšak nebola zaznamenaná zmena v poklese LDL-cholesterolu.

Warfarín

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} a warfarínu viedlo počas prvých dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času, ktorý sa do 15 dní liečby {(Vymyslený) názov} opäť normalizoval. Aj napriek tomu majú byť pacienti užívajúci warfarín starostlivo monitorovaní, ak je ich liečba doplnená o {(Vymyslený) názov}.

Fenazón

Súčasné podávanie opakovaných dávok {(Vymyslený) názov} a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

Cimetidín

V interakčnej štúdii s cimetidínom a {(Vymyslený) názov} sa nepozorovali žiadne interakcie.

Amlodipín

Farmakokinetika atorvastatínu nebola ovplyvnená súčasným podávaním atorvastatínu 80 mg a amlodipínu 10 mg v ustálenom stave.

Iné

Klinické štúdie, počas ktorých sa podával {(Vymyslený) názov} s antihypertenzívami alebo hypoglykemikami, nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

{{(Vymyslený) názov}} je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné metódy. Bezpečnosť atorvastatínu v gravidite a počas laktácie nebola ešte dokázaná.

Pokusy na zvieratách dokazujú, že inhibítory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Vývoj potomkov potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie sa znížilo počas podávania atorvastatínu samiciam potkanov v dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň (klinické systémové dávky).

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku. Nie je známe, či tento liek alebo jeho metabolity prestupujú do ľudského materského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

{{(Vymyslený) názov}} má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne vrátane zápchy, nadúvania, dyspepsie, bolesti brucha, ktoré obvykle ustúpia pri pokračovaní v liečbe.

Z klinických skúšaní bolo z dôvodu nežiaducich účinkov v súvislosti so {{(Vymyslený) názov}} vyradených menej ako 2 % pacientov.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich účinkov {{(Vymyslený) názov}} podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými postmarketingovými skúsenosťami.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$).

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

Menej časté: anorexia, vracanie.

Ochorenia krvi a lymfatického systému

Menej časté: trombocytopenia.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Poruchy endokrinného systému

Menej časté: alopecia, hyperglykémia, hypoglykémia, pankreatitída.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: nespavosť.

Menej časté: amnézia.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat, parestézia, hypestézia.

Menej časté: periférna neuropatia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, cholestatický ikterus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: kožná vyrážka, pruritus.

Menej časté: žihľavka.

Veľmi zriedkavé: angioneurotický edém, bulózne ekzantém (vrátane multiformného erytému, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy).

Ochorenia ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia.

Menej časté: myopatia.

Zriedkavé: myozitída, rabdomyolýza.

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: impotencia.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesti na hrudi, bolesť chrbta, periférny edém.

Menej časté: nevoľnosť, prírastok na hmotnosti.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Rovnako ako u tých inhibítorov HMG-CoA reduktázy sa u pacientov liečených {(Vymyslený) názov} pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obvykle mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CPK) na viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. (Pozri časť 4.4.)

4.9 Predávkovanie

Špeciálna liečba pri predávkovaní {(Vymyslený) názov} neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby pridružiť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečeňové testy a treba monitorovať hodnoty CPK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza nemá význam pre zvýšenie klírensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA05

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny o nízkej hustote (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti na dávke bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým na inzulíne.

Bolo dokázané, že zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality. Štúdie sledujúce vplyv atorvastatínu na mortalitu a morbiditu neboli ešte ukončené.

Ateroskleróza

V štúdii REVERSAL (“Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov

pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii bol IVUS vykonaný na začiatku ("baseline") a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") - 0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a + 2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdii nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne parametre "endpoints" (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 28) znížil na priemernú hodnotu $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl ± 30) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania "baseline" $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (110 mg/dl ± 26). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu "TC" o 34,1 % (pravastatín: - 18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov "TG" o 20 % (pravastatín: - 6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: + 5,6 %, p = nesignifikantné "NS"). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Akútny koronárny syndróm

V štúdii MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3086 pacientov (atorvastatín n = 1538; placebo n = 1548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angína pectoris s prejavmi ischémie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischémie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdii MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 - 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych

rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6 , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa signifikantne neznížili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientiek (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa signifikantná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenzívnej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa signifikantne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznížil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií CARDS (“Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” = Štúdiá zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 - 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebu)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca;

IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG–CoA reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. “first-pass“ metabolizmu v pečeni.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže asi ≥ 98 % na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. In vitro je inhibícia HMG–CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG–CoA reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Vylučovanie

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by liek prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Stredný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Špeciálne skupiny pacientov

- Starší pacienti: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších pacientov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.
- Deti: Farmakokinetické údaje u detskej populácie nie sú k dispozícii.
- Pohlavie: Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie $C_{\max}$ a o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.
- Renálna insuficiencia: Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.
- Pečeňová insuficiencia: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u $C_{\max}$ a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene ("Child-Pugh B").

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nebol u potkanov kancerogénny. Maximálna testovaná dávka bola 63-krát vyššia než najvyššia dávka u človeka (80 mg/deň) po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti a 8 až 16-krát vyššia po prepočítaní na hodnotu $AUC_{(0-24)}$, kde tvorila základ celková inhibičná aktivita. V dvojročnej štúdii u myší stúpla incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc v skupine, ktorej bola podaná maximálna dávka. Táto dávka bola 250-krát vyššia ako maximálna dávka u človeka po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti. Systémová expozícia bola 6 až 11-krát vyššia po prepočítaní na $AUC_{(0-24)}$.

Atorvastatín nevykazoval ani mutagénny ani klastogénny potenciál v štyroch testoch in vitro s metabolickou aktiváciou alebo bez nej a rovnako nevykazoval tento potenciál v jednom testovanom systéme in vivo. V pokusoch na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na plodnosť samčích jedincov v dávkach do 175 mg/kg/deň alebo samíc do 225 mg/kg/deň a nevykazoval teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan vápenatý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
hyprolóza
magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
simetikon
stearátové emulzifikátory
kyselina sorbová
kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet.
Nemocničné balenie obsahujúce 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Blistre sa skladajú z tvarovateľného filmu vyrobeného z polyamidu/hliníkovej fólie/polyvinylchloridu a podložky vyrobenej z papiera/polyesteru/hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy alebo hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

21. november 1996 / 31. október 2001

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalená tableta

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Pomocné látky:

Každá {(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalená tableta obsahuje 262,44 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela elipsovité filmom obalená tableta s vyrazeným číslom “80” na jednej strane a “PD 158” na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

{(Vymyslený) názov} je indikovaný so súčasne navrhovanou diétou na zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteínu B a hladiny triacylglycerolov u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou vrátane familiárnej hypercholesterolémie (heterozygotná forma) alebo zmiešanou (kombinovanou) hyperlipidémiou (zodpovedajúcou typu IIa alebo typu IIb podľa Fredricksona), pokiaľ diéta a iné nefarmakologické postupy nevedli k dostatočnému účinku.

{(Vymyslený) názov} je taktiež indikovaný na zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Prevenia kardiovaskulárnych príhod u pacientov, u ktorých sa zistilo, že majú vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako doplnok k úprave ďalších rizikových faktorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby {(Vymyslený) názov} sa má pacientovi naordinovať štandardný diétny režim, ktorý má dodržiavať i počas celej liečby {(Vymyslený) názov}.

Dávkovanie má byť individuálne v závislosti od východiskových hodnôt LDL-cholesterolu, cieľa liečby a odozvy pacienta.

Obvyklá začiatočná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Úprava dávkovania sa uskutočňuje s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Každá denná dávka atorvastatínu sa užije naraz a jej podanie nie je závislé na čase alebo príjme potravy.

U pacientov s potvrdenou ischemickou chorobou srdca alebo ostatných pacientov so zvýšeným rizikom ischémie je liečebným cieľom LDL-cholesterol < 3 mmol/l (alebo < 115 mg/dl) a celkový cholesterol < 5 mmol/l (alebo < 190 mg/dl).

Upravené podľa "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.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia

Pre väčšinu pacientov je dávka {(Vymyslený) názov} 10 mg jedenkrát denne dostačujúca. Terapeutický účinok sa objaví do 2 týždňov a maximálna odozva sa dosiahne obvykle do 4 týždňov. Účinok je pri dlhodobej terapii trvalý.

Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pacienti majú začať liečbu {(Vymyslený) názov} 10 mg denne. Dávky sa majú upravovať individuálne každé 4 týždne až na 40 mg denne. Potom sa môže dávkovanie buď zvýšiť až na maximálnu dávku 80 mg denne, alebo sa môže podávať iónomenič viažuci žlčové kyseliny v kombinácii so 40 mg atorvastatínu jedenkrát denne.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V štúdiu umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov, v ktorej bolo zaradených 64 pacientov, sa u 46 pacientov potvrdila informácia o LDL receptore. U týchto 46 pacientov došlo k priemernému zníženiu LDL-cholesterolu asi o 21 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Dávkovanie atorvastatínu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je 10 až 80 mg denne. Atorvastatín sa má u týchto pacientov používať ako prídavná liečba k ďalšej hypolipidemickej terapii (ako je napr. LDL aferéza) alebo v prípadoch, ak tieto liečebné metódy nie sú dostupné.

Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

V štúdiách primárnej prevencie bola dávka 10 mg/deň. Vyššie dávky môžu byť potrebné na to, aby sa dosiahli hladiny (LDL-) cholesterolu zodpovedajúce súčasným odporúčaniam.

Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou

Ochorenie obličiek neovplyvňuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ani účinky {(Vymyslený) názov} na lipidy. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Použitie u starších pacientov

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčané dávky je porovnateľná s ostatnou populáciou.

Použitie u detí

Liečbu u detí majú vykonávať iba špecialisti.

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené na malý počet pacientov (vo veku 4 - 17 rokov) s ťažkými dyslipidémiami, ako je homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Odporúčaná začiatková dávka u tejto populácie je 10 mg atorvastatínu denne. Dávkovanie sa môže zvýšiť až na 80 mg denne v závislosti od odpovede a znášanlivosti. Údaje o bezpečnosti liečby vo vzťahu k vývoju detí sa u tejto populácie nevyhodnocovali.

4.3 Kontraindikácie

{(Vymyslený) názov} je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku
- s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt
- s myopatiou
- počas gravidity
- v období dojčenia
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv na pečeň

Pečeňové testy sa majú robiť pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby. Pacientom, u ktorých sa zistia akékoľvek náznaky alebo symptómy poškodenia pečene, sa majú urobiť pečeňové testy. Pacienti, u ktorých sa zistia zvýšené hodnoty transamináz, musia byť monitorovaní až do doby, kým sa hodnoty opäť znormálnizujú. Pokiaľ zvýšené hodnoty transamináz o viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrvávajú, odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu {(Vymyslený) názov} ukončiť (pozri časť 4.8).

{(Vymyslený) názov} by sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí konzumujú veľké množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt CPK (> 10-krát ULN), myoglobínémie a myoglobínúrie, ktoré môžu viesť ku zlyhaniu obličiek.

Pred liečbou

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínfosfokinázy (CPK) sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- renálne poškodenie
- hypotyreóza
- pozitívna osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej dystrofie
- pozitívna anamnéza výskytu svalového poškodenia v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu
- u starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy

V takýchto prípadoch, sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hodnoty CPK na začiatku liečby signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba atorvastatínom nesmie začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínfosfokinázy

Kreatínfosfokináza (CPK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prípade akejkoľvek inej novej príčiny zvýšenia CPK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hodnoty CPK na začiatku signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa hodnoty opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť zvlášť, ak je sprevádzaná nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta atorvastatínom, musia sa vyšetriť ich hodnoty CPK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú denný dyskomfort, dokonca aj keď sú hodnoty CPK zvýšené na $\leq 5 \times$ ULN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CPK sa vrátia k normálu, potom možno zvážiť opätovné nasadenie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej hranici dávkovania s prísnyim monitoringom.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CPK (> 10-krát ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Riziko rabdomyolýzy sa zvýši pri súčasnom podávaní atorvastatínu s určitými liekmi, ako sú: cyklosporín, erytromycín, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacín, gemfibrozil, iné fibráty alebo inhibítory HIV-proteáz (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Pacienti so zriedkavými vrodenými poruchami galaktózovej intolerancie, s deficitom Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko myopatie počas liečby inhibítormi HMG-CoA reduktáz sa zvyšuje súčasným podávaním cyklosporínu, fibrátov, makrolidových antibiotík vrátane erytromycínu, antimykotík azolového typu alebo niacínu, pričom v zriedkavých prípadoch viedlo k rabdomyolýze s poruchou renálnych funkcií ako následok myoglobinúrie. Preto sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko konkomitantnej liečby (pozri časť 4.4).

Inhibitory cytochrómu P450 3A4

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4. Interakcie môžu nastať pri podávaní {(Vymyslený) názov} s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (napr. cyklosporínom, makrolidovými antibiotikami vrátane erytromycínu a klaritromycínu, nefazodonom, antimykotikami azolového typu vrátane itraconazolu a inhibítormi HIV proteáz). Konkomitantné podávanie môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme. Preto sa vyžaduje zvláštna opatrnosť, ak sa atorvastatín používa v kombinácii s takýmito liekmi. (Pozri tiež časť 4.4.)

Inhibitory P-glykoproteínu

Atorvastatín a metabolity atorvastatínu sú substrátmi P-glykoproteínu. Inhibitory P-glykoproteínu (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť atorvastatínu.

Erytromycín, klaritromycín

Súčasné podávanie atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a erytromycínu (500 mg 4-krát denne), alebo atorvastatínu 10 mg jedenkrát denne a klaritromycínu (500 mg 2-krát denne), známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme. Klaritromycín zvýšil parametre atorvastatínu $C_{\max}$ o 56 % a AUC o 80 %.

Itrakonazol

Súčasné podávanie atorvastatínu 40 mg a itraconazolu 200 mg denne viedlo k 3-násobnému zvýšeniu AUC atorvastatínu.

Inhibitory proteáz

Súčasné podávanie atorvastatínu a inhibítorov proteáz, známych inhibítorov cytochrómu P450 3A4, viedlo k vyšším koncentráciám atorvastatínu v plazme.

Grapefruitová šťava

Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované CYP3A4. Požitie 240 ml grapefruitovej šťavy viedlo k nárastu AUC atorvastatínu o 37 % a zníženiu AUC aktívnych ortohydroxymetabolitov o 20,4 %. Avšak veľké množstvo grapefruitovej šťavy (vyše 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-krát a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA reduktáz 1,3-krát. Súčasný príjem veľkého množstva grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa preto neodporúča.

Induktory cytochrómu P450 3A4

Účinok induktorov cytochrómu P450 3A4 (napr. rifampicín alebo fenytoín) na {(Vymyslený) názov}, nie je známy. Možné interakcie s ďalšími substrátmi tohto izozýmu nie sú známe, ale majú sa brať do úvahy u iných liekov s úzkym terapeutickým indexom, napr. antiarytmik III. triedy vrátane amiodaronu.

Iná konkomitantná liečba

Gemfibrozil / fibráty

Riziko atorvastatínom vyvolanej myopatie sa môže zvýšiť pri konkomitantnom použití fibrátov. Podľa výsledkov in vitro štúdií je metabolická cesta atorvastatínu pomocou glukuronidácie inhibovaná gemfibrozilom. Toto by mohlo viesť ku zvýšeným hodnotám atorvastatínu v plazme. (Pozri tiež časť 4.4.)

Digoxín

Súčasné opakované podávanie digoxínu a 10 mg atorvastatínu nemalo vplyv na ustálené plazmatické koncentrácie digoxínu. Avšak po súčasnom podávaní digoxínu a 80 mg atorvastatínu denne sa koncentrácie digoxínu zvýšili približne o 20 %. Táto interakcia sa dá vysvetliť inhibíciou transportného proteínu membrány, P-glykoproteínu. Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať.

Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie {(Vymyslený) názov} s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu koncentrácie noretisterónu a etinylestradiolu. Tieto zvýšené koncentrácie sa musia brať do úvahy pri voľbe dávkovania antikoncepcie.

Kolestipol

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (asi o 25 %) pri súčasnom užívaní kolestipolu so {(Vymyslený) názov}. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri kombinovanej liečbe {(Vymyslený) názov} a kolestipolu než pri podávaní každého lieku samostatne.

Antacidum

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} spolu s perorálnou suspenziou antacida obsahujúcou hydroxid horečnatý a hlinitý viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov asi o 35 %, avšak nebola zaznamenaná zmena v poklese LDL-cholesterolu.

Warfarín

Súčasné užívanie {(Vymyslený) názov} a warfarínu viedlo počas prvých dní podávania k miernemu skráteniu protrombínového času, ktorý sa do 15 dní liečby {(Vymyslený) názov} opäť normalizoval. Aj napriek tomu majú byť pacienti užívajúci warfarín starostlivo monitorovaní, ak je ich liečba doplnená o {(Vymyslený) názov}.

Fenazón

Súčasné podávanie opakovaných dávok {(Vymyslený) názov} a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

Cimetidín

V interakčnej štúdii s cimetidínom a {(Vymyslený) názov} sa nepozorovali žiadne interakcie.

Amlodipín

Farmakokinetika atorvastatínu nebola ovplyvnená súčasným podávaním atorvastatínu 80 mg a amlodipínu 10 mg v ustálenom stave.

Iné

Klinické štúdie, počas ktorých sa podával {(Vymyslený) názov} s antihypertenzívami alebo hypoglykemikami, nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

{{(Vymyslený) názov}} je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné metódy. Bezpečnosť atorvastatínu v gravidite a počas laktácie nebola ešte dokázaná.

Pokusy na zvieratách dokazujú, že inhibítory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Vývoj potomkov potkanov bol oneskorený a ich postnatálne prežívanie sa znížilo počas podávania atorvastatínu samiciam potkanov v dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň (klinické systémové dávky).

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku. Nie je známe, či tento liek alebo jeho metabolity prestupujú do ľudského materského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

{{(Vymyslený) názov}} má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie očakávané nežiaduce účinky sú hlavne gastrointestinálne vrátane zápchy, nadúvania, dyspepsie, bolesti brucha, ktoré obvykle ustúpia pri pokračovaní v liečbe.

Z klinických skúšaní bolo z dôvodu nežiaducich účinkov v súvislosti so {{(Vymyslený) názov}} vyradených menej ako 2 % pacientov.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich účinkov {{(Vymyslený) názov}} podložený údajmi z klinických štúdií a bohatými postmarketingovými skúsenosťami.

Zistené frekvencie výskytu nežiaducich účinkov boli zoradené podľa nasledujúcej konvencie: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$).

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, nadúvanie, dyspepsia, nauzea, hnačka.

Menej časté: anorexia, vracanie.

Ochorenia krvi a lymfatického systému

Menej časté: trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia.

Poruchy endokrinného systému

Menej časté: alopecia, hyperglykémia, hypoglykémia, pankreatitída.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: nespavosť.

Menej časté: amnézia.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat, parestézia, hypestézia.

Menej časté: periférna neuropatia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, cholestatický ikterus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: kožná vyrážka, pruritus.

Menej časté: žihľavka.

Veľmi zriedkavé: angioneurotický edém, bulózny ekzantém (vrátane multiformného erytému, Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy).

Ochorenia ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia, artralgia.

Menej časté: myopatia.

Zriedkavé: myozitída, rabdomyolýza.

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: impotencia.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesti na hrudi, bolesť chrbta, periférny edém.

Menej časté: nevoľnosť, prírastok na hmotnosti.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Rovnako ako u tých inhibítorov HMG-CoA reduktázy sa u pacientov liečených {(Vymyslený) názov} pozoroval vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli obvykle mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. Toto zvýšenie bolo závislé na dávke a u všetkých pacientov bolo reverzibilné.

Zvýšené hodnoty sérovej kreatínfosfokinázy (CPK) na viac než trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}, podobne ako v klinických skúšaníach s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hodnoty vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených {(Vymyslený) názov}. (Pozri časť 4.4.)

4.9 Predávkovanie

Špeciálna liečba pri predávkovaní {(Vymyslený) názov} neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby pridružiť podpornú liečbu. Majú sa vykonať pečeňové testy a treba monitorovať hodnoty CPK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza nemá význam pre zvýšenie klírensu atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10AA05

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy. Tento enzým katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteíny o nízkej hustote (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti na dávke bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetes mellitus nezávislým na inzulíne.

Bolo dokázané, že zníženie celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality. Štúdie sledujúce vplyv atorvastatínu na mortalitu a morbiditu neboli ešte ukončené.

Ateroskleróza

V štúdii REVERSAL (“Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“ = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov

pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdii bol IVUS vykonaný na začiatku ("baseline") a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V atorvastatínovej skupine (n = 253) nebola žiadna progresia aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") - 0,4 % (p = 0,98) v atorvastatínovej skupine a + 2,7 % (p = 0,001) v pravastatínovej skupine (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdii nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne parametre "endpoints" (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V atorvastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania ("baseline") 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) znížil na priemernú hodnotu 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) a v pravastatínovej skupine sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania "baseline" 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26). Atorvastatín tiež signifikantne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu "TC" o 34,1 % (pravastatín: - 18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triacylglycerolov "TG" o 20 % (pravastatín: - 6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: + 5,6 %, p = nesignifikantné "NS"). V atorvastatínovej skupine bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v pravastatínovej skupine (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

Akútny koronárny syndróm

V štúdii MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3086 pacientov (atorvastatín n = 1538; placebo n = 1548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarkt myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angína pectoris s prejavmi ischémie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischémie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdii MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

Prevenca kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii ASCOT-LLA ("Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 - 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych

rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC:HDL-C > 6 , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrovaskulárnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36 %	100 oproti 154	1,1 %	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné zákroky	20 %	389 oproti 483	1,9 %	0,0008
Všetky koronárne príhody	29 %	178 oproti 247	1,4 %	0,0006

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa signifikantne neznížili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) sa pozoroval pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientiek (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa signifikantná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenzívnej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa signifikantne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznížil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby sa tiež posudzoval v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií CARDS (“Collaborative Atorvastatin Diabetes Study” = Štúdiá zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 - 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) a TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

Príhoda	Zníženie relatívneho rizika (%)	Počet príhod (atorvastatín oproti placebu)	Zníženie absolútneho rizika ¹ (%)	p-hodnota
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica)	37 %	83 oproti 127	3,2 %	0,0010
IM (fatálny a nefatálny akútny IM, tichý IM)	42 %	38 oproti 64	1,9 %	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48 %	21 oproti 39	1,3 %	0,0163

¹Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca;

IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nedokázal sa žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend sa pozoroval čo sa týka výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine, $p = 0,0592$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG–CoA reduktázy je asi 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. “first-pass“ metabolizmu v pečeni.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže asi ≥ 98 % na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. In vitro je inhibícia HMG–CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG–CoA reduktázy sa pripisuje biologicky aktívnym metabolitom.

Vylučovanie

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by liek prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Stredný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 h. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 h vzhľadom na príspevok aktívnych metabolitov.

Špeciálne skupiny pacientov

- Starší pacienti: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších pacientov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami u populácie mladších pacientov.
- Deti: Farmakokinetické údaje u detskej populácie nie sú k dispozícii.
- Pohlavie: Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie $C_{\max}$ a o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.
- Renálna insuficiencia: Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.
- Pečeňová insuficiencia: Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne u $C_{\max}$ a asi 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene ("Child-Pugh B").

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Atorvastatín nebol u potkanov kancerogénny. Maximálna testovaná dávka bola 63-krát vyššia než najvyššia dávka u človeka (80 mg/deň) po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti a 8 až 16-krát vyššia po prepočítaní na hodnotu $AUC_{(0-24)}$, kde tvorila základ celková inhibičná aktivita. V dvojročnej štúdii u myší stúpla incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc v skupine, ktorej bola podaná maximálna dávka. Táto dávka bola 250-krát vyššia ako maximálna dávka u človeka po prepočítaní na mg/kg telesnej hmotnosti. Systémová expozícia bola 6 až 11-krát vyššia po prepočítaní na $AUC_{(0-24)}$.

Atorvastatín nevykazoval ani mutagénny ani klastogénny potenciál v štyroch testoch in vitro s metabolickou aktiváciou alebo bez nej a rovnako nevykazoval tento potenciál v jednom testovanom systéme in vivo. V pokusoch na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na plodnosť samčích jedincov v dávkach do 175 mg/kg/deň alebo samíc do 225 mg/kg/deň a nevykazoval teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan vápenatý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
hyprolóza
magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
simetikon
stearátové emulzifikátory
kyselina sorbová

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie obsahujúce 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet.
Nemocničné balenie obsahujúce 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Blistre sa skladajú z tvarovateľného filmu vyrobeného z polyamidu/hliníkovej fólie/polyvinylchloridu a podložky vyrobenej z papiera/polyesteru/hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy alebo hliníkovej fólie/vinylovej termoizolačnej vrstvy.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

21. november 1996 / 31. október 2001

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA S BLISTROVÝM BALENÍM (pre blistre so 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

ŠTÍTOK NA NEMOCNIČNÉ BALENIE (pre blistre s 200 a 500 tabletami)

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako trihydrátu vápenatej soli)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety.

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
Užívajte podľa pokynov Vášho lekára.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené pre Vašu ochranu.
Nepoužívajte, ak je skladačka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

{(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

{u blisterov so 7 tabletami – skratky dní v týždni môžu byť vytlačené na fólii pre každú tabletu, t.z. PON, UTO, STR, ŠTV, PIA, SOB, NED}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA S BLISTROVÝM BALENÍM (pre blistre so 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

ŠTÍTOK NA NEMOCNIČNÉ BALENIE (pre blistre s 200 a 500 tabletami)

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako trihydrátu vápenatej soli)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety.

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
Užívajte podľa pokynov Vášho lekára.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené pre Vašu ochranu.
Nepoužívajte, ak je skladačka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

{(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

{u blisterov so 7 tabletami – skratky dní v týždni môžu byť vytlačené na fólii pre každú tabletu, t.z. PON, UTO, STR, ŠTV, PIA, SOB, NED}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA S BLISTROVÝM BALENÍM (pre blistre so 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

ŠTÍTOK NA NEMOCNIČNÉ BALENIE (pre blistre s 200 a 500 tabletami)

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 40 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (ako trihydrátu vápenatej soli)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety.

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Užívajte podľa pokynov Vášho lekára.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené pre Vašu ochranu.

Nepoužívajte, ak je skladačka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHDNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

{(Vymyslený) názov} 40 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 40 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

{u blisterov so 7 tabletami – skratky dní v týždni môžu byť vytlačené na fólii pre každú tabletu, t.z. PON, UTO, STR, ŠTV, PIA, SOB, NED}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA S BLISTROVÝM BALENÍM (pre blistre so 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

ŠTÍTOK NA NEMOCNIČNÉ BALENIE (pre blistre s 200 a 500 tabletami)

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (ako trihydrátu vápenatej soli)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety.

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
Užívajte podľa pokynov Vášho lekára.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zalepené pre Vašu ochranu.
Nepoužívajte, ak je skladačka otvorená.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

Č. šarže/EXP: pozri jednotlivé balenie (štítok na nálepku iba pre nemocničné balenia)

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

{(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

{(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalené tablety
trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

{u blisterov so 7 tabletami – skratky dní v týždni môžu byť vytlačené na fólii pre každú tabletu, t.z. PON, UTO, STR, ŠTV, PIA, SOB, NED}

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

{{(Vymyslený) názov} 10 mg filmom obalené tablety trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je {{(Vymyslený) názov} 10 mg a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete {{(Vymyslený) názov} 10 mg
3. Ako užívať {{(Vymyslený) názov} 10 mg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať {{(Vymyslený) názov} 10 mg
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE {{(Vymyslený) názov} 10 mg A NA ČO SA POUŽÍVA

{{(Vymyslený) názov} patrí do skupiny liekov známych ako statíny, čo sú lieky upravujúce lipidov (tukov).

{{(Vymyslený) názov} sa používa na zníženie lipidov, známych ako cholesterol a triacylglyceroly, v krvi, pokiaľ samotná diéta s obmedzením tukov a zmeny v životnom štýle nevedli k dostatočnému účinku. Ak ste vo zvýšenom riziku vzniku srdcovej choroby, {{(Vymyslený) názov} sa tiež môže použiť na zníženie takéhoto rizika dokonca aj vtedy, keď je hladina Vášho cholesterolu v norme. Štandardná diéta zameraná na zníženie cholesterolu má pokračovať počas liečby.

Cholesterol je v tele prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je potrebná k normálnemu rastu. Ak sa však vo Vašej krvi nachádza príliš veľa cholesterolu, môže sa ukladať na stenách ciev, ktoré sa nakoniec môžu upchať. Toto je jednou z najbežnejších príčin choroby srdca. Je všeobecne prijatý názor, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšujú riziko choroby srdca. Medzi ďalšie faktory, ktoré budú zvyšovať riziko vzniku choroby srdca, patria vysoký tlak krvi, cukrovka, zvýšená hmotnosť, nedostatok pohybu, fajčenie alebo pozitívna rodinná anamnéza choroby srdca.

2. SKÔR AKO UŽIJETE {{(Vymyslený) názov} 10 mg

Neužívajte {{(Vymyslený) názov} 10 mg

- keď ste alergický (precitlivený) na {{(Vymyslený) názov} alebo na niektoré podobné lieky, ktoré sa používajú na zníženie lipidov v krvi, alebo na niektoré z ďalších zložiek lieku – podrobné informácie pozri v časti 5.

- keď máte alebo ste niekedy mali ochorenie, ktoré má vplyv na pečeň
- keď ste mali niektoré neobjasnené abnormálne hodnoty krvných testov pečeňových funkcií
- keď ste žena v reprodukčnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu
- keď ste tehotná, pokúšate sa otehotnieť alebo dojčíte
- keď máte svalové ochorenie zvané myopatia (opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 10 mg

Nasledujúce príčiny môžu byť dôvodom, prečo {(Vymyslený) názov} nemusí byť pre Vás vhodný:

- keď máte problémy s obličkami
- keď máte zníženú činnosť štítnej žľazy (hypotyreózu)
- keď ste mali opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch, svalové problémy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- keď ste mali v minulosti svalové problémy počas liečby inými hypolipidemikami (napr. inými ‘statínmi’ alebo ‘fibrátmi’)
- keď pravidelne pijte veľké množstvo alkoholu
- keď máte ochorenie pečene v anamnéze
- keď máte viac ako 70 rokov
- keď Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, informujte Vášho lekára predtým, než užijete tento liek

Keď niektorý z vyššie uvedených dôvodov sa týka aj Vás, Váš lekár Vám bude musieť urobiť vyšetrenie krvi pred a pravdepodobne aj počas Vašej liečby {(Vymyslený) názov}, aby mohol predpovedať Vaše riziko vzniku vedľajších svalových účinkov.

Užívanie iných liekov

Účinky niektorých liekov a {(Vymyslený) názov} sa môžu navzájom ovplyvňovať:

- lieky používané na zmenu spôsobu, akým funguje Váš imunitný systém, napr. cyklosporín
- určité antibiotiká alebo antitumorkové, napr. erytromycín, klaritromycín, ketokonazol, itraconazol; rifampicín
- ostatné lieky na úpravu hladiny lipidov, napr. gemfibrozil, ostatné fibráty, deriváty kyseliny nikotínovej, kolestipol
- niektoré blokátory kalciových kanálov používané na liečbu angíny pectoris alebo vysokého tlaku krvi, napr. nifedipín; lieky na úpravu Vášho srdcového rytmu, napr. digoxín
- niektoré benzodiazepíny používané na úzkosť a iné ochorenia, napr. nefazodon
- inhibítory proteáz používané na liečbu HIV
- ostatné lieky, o ktorých je známe, že interagujú so {(Vymyslený) názov}, vrátane warfarínu (ktorý znižuje zrážanlivosť krvi), perorálnych antikoncepčných prípravkov, fenytoínu (antikonvulzívum na epilepsiu) a antacid (prípravky na tráviace ťažkosti obsahujúce hliník a horčík)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Užívanie {(Vymyslený) názov} 10 mg s jedlom a nápojmi

Grapefruitová šťava

Nevypite viac ako jeden alebo dva malé poháre grapefruitovej šťavy denne, lebo veľké množstvá grapefruitovej šťavy môžu meniť účinky {(Vymyslený) názov}.

Alkohol

Počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte pitiu príliš veľkého množstva alkoholu. Podrobné informácie pozri v časti 2 “Bud’te zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 10 mg“

Tehotenstvo

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak ste tehotná, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo, ak sa pokúšate otehotnieť. Ženy v reprodukčnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neved’te vozidlo, ak tento liek ovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo. Nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak má tento liek vplyv na Vašu schopnosť používať ich.

3. AKO UŽÍVAŤ {(Vymyslený) názov} 10 mg

Zvyčajná začiatková dávka {(Vymyslený) názov} je 10 mg jedenkrát denne. Túto dávku Vám môže lekár v prípade potreby zvyšovať, až kým nedosiahnete množstvo, ktoré potrebujete. Váš lekár bude upravovať dávkovanie s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka {(Vymyslený) názov} je 80 mg jedenkrát denne.

Tablety {(Vymyslený) názov} sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať kedykoľvek počas dňa, spolu s jedlom alebo bez jedla. Pokúste sa však užívať Vaše tablety každý deň v rovnakom čase.

Vždy užívajte {(Vymyslený) názov} 10 mg presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby Vám lekár predpíše diétu s nízkym obsahom cholesterolu, ktorú budete musieť dodržiavať aj počas liečby {(Vymyslený) názov} 10 mg.

Dĺžku liečby {(Vymyslený) názov} 10 mg určí Váš lekár.

Poraďte sa so svojim lekárom, ak si myslíte, že účinok {(Vymyslený) názov} 10 mg je príliš silný alebo príliš slabý.

Ak užijete viac {(Vymyslený) názov} 10 mg, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet {(Vymyslený) názov} (viac, ako je Vaša zvyčajná denná dávka), poraďte sa so svojim lekárom alebo navštívte najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť {(Vymyslený) názov} 10 mg

Ak zabudnete užiť dávku, užite až Vašu nasledujúcu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať {(Vymyslený) názov} 10 mg

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, {(Vymyslený) názov} 10 mg môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú dôležité a budú vyžadovať okamžitý zásah, ak sa u Vás vyskytnú:

- Angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní). Toto je veľmi zriedkavá reakcia, ktorá môže byť závažná, ak sa vyskytne. Ak sa to stane, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- Príležitostne sa u pacientov objavilo ochabnutie alebo zápal svalov, ktoré veľmi zriedkavo progredovalo do závažného, potenciálne život ohrozujúceho stavu (nazvaného 'rabdomyolýza'). Ak máte svalovú slabosť, bolestivosť alebo bolesť svalov a predovšetkým sa zároveň necítite dobre, alebo máte vysokú teplotu, prestaňte {(Vymyslený) názov} užívať a oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Ostatné možné vedľajšie účinky v súvislosti so {(Vymyslený) názov}:

Tak ako v prípade iných liekov, {(Vymyslený) názov} 10 mg môže u niektorých jedincov niekedy spôsobovať vedľajšie účinky. Časté stavy postihujú aspoň 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov pripadá až do 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- nauzeu; bolesť brucha, zápchu, vetry, tráviace ťažkosti, bolesť hlavy, bolesť svalov, slabosť, hnačku, nespavosť, závrat, bolesti na hrudi, alergické reakcie, zníženú citlivosť, bolesť kĺbov a bolesť chrbta, malátnosť, periférny edém, svrbenie.

Ostatné menej časté vedľajšie účinky sa pozorovali u niektorých pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} alebo iné lieky tohto druhu. Nie všetky z týchto účinkov nevyhnutne súviseli s užívaním týchto liekov; menej časté stavy postihujú menej ako 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- anorexiu (nechutenstvo); zníženú citlivosť alebo bodanie v prstoch na nohách a rukách; vracanie; svrbenie; vyrážku; svalové kŕče; nepredvídané krvácanie alebo podliatiny; zvonenie v ušiach a/alebo v hlave; prírastok hmotnosti; stratu pamäti; žihľavku; indispozíciu; impotenciu; vypadávanie vlasov; pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy vedúci k bolestiam žalúdka).

Zriedkavé stavy postihujú menej ako 10 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 990, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- zníženú citlivosť kože na jemný dotyk alebo bolesť, bolestivosť svalov, pľuzgierovité vyrážky, opuch končatín (napr. opuchnutie členkov), hepatitídu (zápal pečene), žltáčku (zožltnutie kože a očných bielkov), rabdomyolýzu (závažnú svalovú bolesť a slabosť, často sprevádzanú horúčkou).

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní), Stevens-Johnsonov syndróm (závažné pľuzgierovité ochorenie kože, úst, očí a genitálií), multiformný erytém (škvrnité červené vyrážky). Tiež sa pozorovali vzostupy a poklesy hladiny cukru v krvi (ak máte cukrovku, musíte naďalej starostlivo monitorovať hladiny Vášho cukru v krvi).

Ak zaznamenáte vedľajšie účinky, oznámte to, prosím, Vášmu lekárovi. On/ona rozhodne o ďalšom postupe.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ {(Vymyslený) názov} 10 mg

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 10 mg po dátume expirácie {EXP:}, ktorý je uvedený na vnútornom a vonkajšom obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 10 mg, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia lieku.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo {(Vymyslený) názov} 10 mg obsahuje

Liečivo v {(Vymyslený) názov} je atorvastatín. Každá tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu ako trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Tablety {(Vymyslený) názov} tiež obsahujú ďalšie zložky: uhličitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, monohydrát laktózy, sodnú soľ kroskarmelózy, polysorbát 80, hyprolózu a magnéziumstearát.

Filmotvorná vrstva {(Vymyslený) názov} obsahuje hypromelózu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastenec, simetikon, makrogolstearát, kyselinu sorbovú a kandelilový vosk.

Ako vyzerá {(Vymyslený) názov} 10 mg a obsah balenia

{(Vymyslený) názov} filmom obalené tablety sú biele oválneho tvaru. Sú označené číslom 10 na jednej strane a PD155 na strane druhej.

{(Vymyslený) názov} 10 mg je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet a v nemocničných baleniach obsahujúcich 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko	Sortis
Belgicko	Lipitor
Dánsko	Zarator
Fínsko	Lipitor
Nemecko	Sortis
Grécko	Lipitor
Taliansko	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugalsko	Zarator
Holandsko	Lipitor
Španielsko	Zarator
Švédsko	Lipitor

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

{{(Vymyslený) názov} 20 mg filmom obalené tablety trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je {{(Vymyslený) názov} 20 mg a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete {{(Vymyslený) názov} 20 mg
3. Ako užívať {{(Vymyslený) názov} 20 mg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať {{(Vymyslený) názov} 20 mg
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE {{(Vymyslený) názov} 20 mg A NA ČO SA POUŽÍVA

{{(Vymyslený) názov} patrí do skupiny liekov známych ako statíny, čo sú lieky upravujúce hladinu lipidov (tukov).

{{(Vymyslený) názov} sa používa na zníženie lipidov, známych ako cholesterol a triacylglyceroly, v krvi, pokiaľ samotná diéta s obmedzením tukov a zmeny v životnom štýle nevedli k dostatočnému účinku. Ak ste vo zvýšenom riziku vzniku srdcovej choroby, {{(Vymyslený) názov} sa tiež môže použiť na zníženie takéhoto rizika dokonca aj vtedy, keď je hladina Vášho cholesterolu v norme. Štandardná diéta zameraná na zníženie cholesterolu má pokračovať počas liečby.

Cholesterol je v tele prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je potrebná k normálnemu rastu. Ak sa však vo Vašej krvi nachádza príliš veľa cholesterolu, môže sa ukladať na stenách ciev, ktoré sa nakoniec môžu upchať. Toto je jednou z najbežnejších príčin choroby srdca. Je všeobecne prijatý názor, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšujú riziko choroby srdca. Medzi ďalšie faktory, ktoré budú zvyšovať riziko vzniku choroby srdca, patria vysoký tlak krvi, cukrovka, zvýšená hmotnosť, nedostatok pohybu, fajčenie alebo pozitívna rodinná anamnéza choroby srdca.

2. SKÔR AKO UŽIJETE {{(Vymyslený) názov} 20 mg

Neužívajte {{(Vymyslený) názov} 20 mg

- keď ste alergický (precitlivý) na {{(Vymyslený) názov} alebo na niektoré podobné lieky, ktoré sa používajú na zníženie lipidov v krvi, alebo na niektoré z ďalších zložiek lieku – podrobné informácie pozri v časti 5.

- keď máte alebo ste niekedy mali ochorenie, ktoré má vplyv na pečeň
- keď ste mali niektoré neobjasnené abnormálne hodnoty krvných testov pečeňových funkcií
- keď ste žena v reprodukčnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu
- keď ste tehotná, pokúšate sa otehotnieť alebo dojčíte
- keď máte svalové ochorenie zvané myopatia (opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 20 mg

Nasledujúce príčiny môžu byť dôvodom, prečo {(Vymyslený) názov} nemusí byť pre Vás vhodný:

- keď máte problémy s obličkami
- keď máte zníženú činnosť štítnej žľazy (hypotyreózu)
- keď ste mali opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch, svalové problémy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- keď ste mali v minulosti svalové problémy počas liečby inými hypolipidemikami (napr. inými ‘statínmi’ alebo ‘fibrátmi’)
- keď pravidelne pijte veľké množstvo alkoholu
- keď máte ochorenie pečene v anamnéze
- keď máte viac ako 70 rokov
- keď Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, informujte Vášho lekára predtým, než užijete tento liek

Keď niektorý z vyššie uvedených dôvodov sa týka aj Vás, Váš lekár Vám bude musieť urobiť vyšetrenie krvi pred a pravdepodobne aj počas Vašej liečby {(Vymyslený) názov}, aby mohol predpovedať Vaše riziko vzniku vedľajších svalových účinkov.

Užívanie iných liekov

Účinky niektorých liekov a {(Vymyslený) názov} sa môžu navzájom ovplyvňovať:

- lieky používané na zmenu spôsobu, akým funguje Váš imunitný systém, napr. cyklosporín
- určité antibiotiká alebo antitumorkové, napr. erytromycín, klaritromycín, ketokonazol, itraconazol; rifampicín
- ostatné lieky na úpravu hladiny lipidov, napr. gemfibrozil, ostatné fibráty, deriváty kyseliny nikotínovej, kolestipol
- niektoré blokátory kalciových kanálov používané na liečbu angíny pectoris alebo vysokého tlaku krvi, napr. nifedipín; lieky na úpravu Vášho srdcového rytmu, napr. digoxín
- niektoré benzodiazepíny používané na úzkosť a iné ochorenia, napr. nefazodon
- inhibítory proteáz používané na liečbu HIV
- ostatné lieky, o ktorých je známe, že interagujú so {(Vymyslený) názov}, vrátane warfarínu (ktorý znižuje zrážanlivosť krvi), perorálnych antikoncepčných prípravkov, fenytoínu (antikonvulzívum na epilepsiu) a antacid (prípravky na tráviace ťažkosti obsahujúce hliník a horčík)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Užívanie {(Vymyslený) názov} 20 mg s jedlom a nápojmi

Grapefruitová šťava

Nevypite viac ako jeden alebo dva malé poháre grapefruitovej šťavy denne, lebo veľké množstvá grapefruitovej šťavy môžu meniť účinky {(Vymyslený) názov}.

Alkohol

Počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte pitiu príliš veľkého množstva alkoholu. Podrobné informácie pozri v časti 2 “Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 20 mg“

Tehotenstvo

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak ste tehotná, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo, ak sa pokúšate otehotnieť. Ženy v reprodukčnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neved'te vozidlo, ak tento liek ovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo. Nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak má tento liek vplyv na Vašu schopnosť používať ich.

3. AKO UŽÍVAŤ {(Vymyslený) názov} 20 mg

Zvyčajná začiatková dávka {(Vymyslený) názov} je 10 mg jedenkrát denne. Túto dávku Vám môže lekár v prípade potreby zvyšovať, až kým nedosiahnete množstvo, ktoré potrebujete. Váš lekár bude upravovať dávkovanie s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka {(Vymyslený) názov} je 80 mg jedenkrát denne.

Tablety {(Vymyslený) názov} sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať kedykoľvek počas dňa, spolu s jedlom alebo bez jedla. Pokúste sa však užívať Vaše tablety každý deň v rovnakom čase.

Vždy užívajte {(Vymyslený) názov} 20 mg presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby Vám lekár predpíše diétu s nízkym obsahom cholesterolu, ktorú budete musieť dodržiavať aj počas liečby {(Vymyslený) názov} 20 mg.

Dĺžku liečby {(Vymyslený) názov} 20 mg určí Váš lekár.

Poraďte sa so svojim lekárom, ak si myslíte, že účinok {(Vymyslený) názov} 20 mg je príliš silný alebo príliš slabý.

Ak užijete viac {(Vymyslený) názov} 20 mg, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet {(Vymyslený) názov} (viac, ako je Vaša zvyčajná denná dávka), poraďte sa so svojim lekárom, alebo navštívte najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť {(Vymyslený) názov} 20 mg

Ak zabudnete užiť dávku, užite až Vašu nasledujúcu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať {(Vymyslený) názov} 20 mg

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, {(Vymyslený) názov} 20 mg môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú dôležité a budú vyžadovať okamžitý zásah, ak sa u Vás vyskytnú:

- Angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní). Toto je veľmi zriedkavá reakcia, ktorá môže byť závažná, ak sa vyskytne. Ak sa to stane, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- Príležitostne sa u pacientov objavilo ochabnutie alebo zápal svalov, ktoré veľmi zriedkavo progredovalo do závažného, potenciálne život ohrozujúceho stavu (nazvaného 'rabdomyolýza'). Ak máte svalovú slabosť, bolestivosť alebo bolesť svalov a predovšetkým sa zároveň necítite dobre, alebo máte vysokú teplotu, prestaňte {(Vymyslený) názov} užívať a oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Ostatné možné vedľajšie účinky v súvislosti so {(Vymyslený) názov}:

Tak ako v prípade iných liekov, {(Vymyslený) názov} 20 mg môže u niektorých jedincov niekedy spôsobovať vedľajšie účinky. Časté stavy postihujú aspoň 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov pripadá až do 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- nauzeu; bolesť brucha, zápchu, vetry, tráviace ťažkosti, bolesť hlavy, bolesť svalov, slabosť, hnačku, nespavosť, závrat, bolesti na hrudi, alergické reakcie, zníženú citlivosť, bolesť kĺbov a bolesť chrbta, malátnosť, periférny edém, svrbenie.

Ostatné menej časté vedľajšie účinky sa pozorovali u niektorých pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} alebo iné lieky tohto druhu. Nie všetky z týchto účinkov nevyhnutne súviseli s užívaním týchto liekov; menej časté stavy postihujú menej ako 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- anorexiu (nechutenstvo); zníženú citlivosť alebo bodanie v prstoch na nohách a rukách; vracanie; svrbenie; vyrážku; svalové kŕče; nepredvídané krvácanie alebo podliatiny; zvonenie v ušiach a/alebo v hlave; prírastok hmotnosti; stratu pamäti; žihľavku; indispozíciu; impotenciu; vypadávanie vlasov; pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy vedúci k bolestiam žalúdka).

Zriedkavé stavy postihujú menej ako 10 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 990, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- zníženú citlivosť kože na jemný dotyk alebo bolesť, bolestivosť svalov, pľuzgierovité vyrážky, opuch končatín (napr. opuchnutie členkov), hepatitídu (zápal pečene), žltáčku (zožltnutie kože a očných bielkov), rabdomyolýzu (závažnú svalovú bolesť a slabosť, často sprevádzanú horúčkou).

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní), Stevens-Johnsonov syndróm (závažné pľuzgierovité ochorenie kože, úst, očí a genitálií), multiformný erytém (škvrnité červené vyrážky). Tiež sa pozorovali vzostupy a poklesy hladiny cukru v krvi (ak máte cukrovku, musíte naďalej starostlivo monitorovať hladiny Vášho cukru v krvi).

Ak zaznamenáte vedľajšie účinky, oznámte to, prosím, Vášmu lekárovi. On/ona rozhodne o ďalšom postupe.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ {(Vymyslený) názov} 20 mg

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 20 mg po dátume expirácie {EXP:}, ktorý je uvedený na vnútornom a vonkajšom obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 20 mg, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia lieku.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo {(Vymyslený) názov} 20 mg obsahuje

Liečivo v {(Vymyslený) názov} je atorvastatín. Každá tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu ako trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Tablety {(Vymyslený) názov} tiež obsahujú ďalšie zložky: uhličitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, monohydrát laktózy, sodnú soľ kroskarmelózy, polysorbát 80, hyprolózu a magnéziumstearát.

Filmotvorná vrstva {(Vymyslený) názov} obsahuje hypromelózu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastenec, simetikon, makrogolstearát, kyselinu sorbovú a kandelilový vosk.

Ako vyzerá {(Vymyslený) názov} 20 mg a obsah balenia

{(Vymyslený) názov} filmom obalené tablety sú biele oválneho tvaru. Sú označené číslom 20 na jednej strane a PD156 na strane druhej.

{(Vymyslený) názov} 20 mg je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet a v nemocničných baleniach obsahujúcich 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] *[For referral procedures]*

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko	Sortis
Belgicko	Lipitor
Dánsko	Zarator
Fínsko	Lipitor
Nemecko	Sortis
Grécko	Lipitor
Taliansko	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugalsko	Zarator
Holandsko	Lipitor
Španielsko	Zarator
Švédsko	Lipitor

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

{{(Vymyslený) názov}} 40 mg filmom obalené tablety trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je {{(Vymyslený) názov}} 40 mg a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete {{(Vymyslený) názov}} 40 mg
3. Ako užívať {{(Vymyslený) názov}} 40 mg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať {{(Vymyslený) názov}} 40 mg
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE {{(Vymyslený) názov}} 40 mg A NA ČO SA POUŽÍVA

{{(Vymyslený) názov}} patrí do skupiny liekov známych ako statíny, čo sú lieky upravujúce hladinu lipidov (tukov).

{{(Vymyslený) názov}} sa používa na zníženie lipidov, známych ako cholesterol a triacylglyceroly, v krvi, pokiaľ samotná diéta s obmedzením tukov a zmeny v životnom štýle nevedli k dostatočnému účinku. Ak ste vo zvýšenom riziku vzniku srdcovej choroby, {{(Vymyslený) názov}} sa tiež môže použiť na zníženie takéhoto rizika dokonca aj vtedy, keď je hladina Vášho cholesterolu v norme. Štandardná diéta zameraná na zníženie cholesterolu má pokračovať počas liečby.

Cholesterol je v tele prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je potrebná k normálnemu rastu. Ak sa však vo Vašej krvi nachádza príliš veľa cholesterolu, môže sa ukladať na stenách ciev, ktoré sa nakoniec môžu upchať. Toto je jednou z najbežnejších príčin choroby srdca. Je všeobecne prijatý názor, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšujú riziko choroby srdca. Medzi ďalšie faktory, ktoré budú zvyšovať riziko vzniku choroby srdca, patria vysoký tlak krvi, cukrovka, zvýšená hmotnosť, nedostatok pohybu, fajčenie alebo pozitívna rodinná anamnéza choroby srdca.

2. SKÔR AKO UŽIJETE {{(Vymyslený) názov}} 40 mg

Neužívajte {{(Vymyslený) názov}} 40 mg

- keď ste alergický (precitlivený) na {{(Vymyslený) názov}} alebo na niektoré podobné lieky, ktoré sa používajú na zníženie lipidov v krvi, alebo na niektoré z ďalších zložiek lieku – podrobné informácie pozri v časti 5.

- keď máte alebo ste niekedy mali ochorenie, ktoré má vplyv na pečeň
- keď ste mali niektoré neobjasnené abnormálne hodnoty krvných testov pečeňových funkcií
- keď ste žena v reprodukčnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu
- keď ste tehotná, pokúšate sa otehotnieť alebo dojčíte
- keď máte svalové ochorenie zvané myopatia (opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 40 mg

Nasledujúce príčiny môžu byť dôvodom, prečo {(Vymyslený) názov} nemusí byť pre Vás vhodný:

- keď máte problémy s obličkami
- keď máte zníženú činnosť štítnej žľazy (hypotyreózu)
- keď ste mali opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch, svalové problémy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- keď ste mali v minulosti svalové problémy počas liečby inými hypolipidemikami (napr. inými ‘statínmi’ alebo ‘fibrátmi’)
- keď pravidelne pijte veľké množstvo alkoholu
- keď máte ochorenie pečene v anamnéze
- keď máte viac ako 70 rokov
- keď Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, informujte Vášho lekára predtým, než užijete tento liek

Keď niektorý z vyššie uvedených dôvodov sa týka aj Vás, Váš lekár Vám bude musieť urobiť vyšetrenie krvi pred a pravdepodobne aj počas Vašej liečby {(Vymyslený) názov}, aby mohol predpovedať Vaše riziko vzniku vedľajších svalových účinkov.

Užívanie iných liekov

Účinky niektorých liekov a {(Vymyslený) názov} sa môžu navzájom ovplyvňovať:

- lieky používané na zmenu spôsobu, akým funguje Váš imunitný systém, napr. cyklosporín
- určité antibiotiká alebo antimykotiká, napr. erytromycín, klaritromycín, ketokonazol, itraconazol; rifampicín
- ostatné lieky na úpravu hladiny lipidov, napr. gemfibrozil, ostatné fibráty, deriváty kyseliny nikotínovej, kolestipol
- niektoré blokátory kalciových kanálov používané na liečbu angíny pectoris alebo vysokého tlaku krvi, napr. nifedipín; lieky na úpravu Vášho srdcového rytmu, napr. digoxín
- niektoré benzodiazepíny používané na úzkosť a iné ochorenia, napr. nefazodon
- inhibítory proteáz používané na liečbu HIV
- ostatné lieky, o ktorých je známe, že interagujú so {(Vymyslený) názov}, vrátane warfarínu (ktorý znižuje zrážanlivosť krvi), perorálnych antikoncepčných prípravkov, fenytoínu (antikonvulzívum na epilepsiu) a antacid (prípravky na tráviace ťažkosti obsahujúce hliník a horčík)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Užívanie {(Vymyslený) názov} 40 mg s jedlom a nápojmi

Grapefruitová šťava

Nevypite viac ako jeden alebo dva malé poháre grapefruitovej šťavy denne, lebo veľké množstvá grapefruitovej šťavy môžu meniť účinky {(Vymyslený) názov}.

Alkohol

Počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte pitiu príliš veľkého množstva alkoholu. Podrobné informácie pozri v časti 2 “Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 40 mg“

Tehotenstvo

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak ste tehotná, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo, ak sa pokúšate otehotnieť. Ženy v reprodukčnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neved'te vozidlo, ak tento liek ovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo. Nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak má tento liek vplyv na Vašu schopnosť používať ich.

3. AKO UŽÍVAŤ {(Vymyslený) názov} 40 mg

Zvyčajná začiatková dávka {(Vymyslený) názov} je 10 mg jedenkrát denne. Túto dávku Vám môže lekár v prípade potreby zvyšovať, až kým nedosiahnete množstvo, ktoré potrebujete. Váš lekár bude upravovať dávkovanie s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka {(Vymyslený) názov} je 80 mg jedenkrát denne.

Tablety {(Vymyslený) názov} sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať kedykoľvek počas dňa, spolu s jedlom alebo bez jedla. Pokúste sa však užívať Vaše tablety každý deň v rovnakom čase.

Vždy užívajte {(Vymyslený) názov} 40 mg presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby Vám lekár predpíše diétu s nízkym obsahom cholesterolu, ktorú budete musieť dodržiavať aj počas liečby {(Vymyslený) názov} 40 mg.

Dĺžku liečby {(Vymyslený) názov} 40 mg určí Váš lekár.

Poraďte sa so svojim lekárom, ak si myslíte, že účinok {(Vymyslený) názov} 40 mg je príliš silný alebo príliš slabý.

Ak užijete viac {(Vymyslený) názov} 40 mg, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet {(Vymyslený) názov} (viac, ako je Vaša zvyčajná denná dávka), poraďte sa so svojim lekárom, alebo navštívte najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť {(Vymyslený) názov} 40 mg

Ak zabudnete užiť dávku, užite až Vašu nasledujúcu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať {(Vymyslený) názov} 40 mg

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, {(Vymyslený) názov} 40 mg môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú dôležité a budú vyžadovať okamžitý zásah, ak sa u Vás vyskytnú:

- Angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní). Toto je veľmi zriedkavá reakcia, ktorá môže byť závažná, ak sa vyskytne. Ak sa to stane, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- Príležitostne sa u pacientov objavilo ochabnutie alebo zápal svalov, ktoré veľmi zriedkavo progredovalo do závažného, potenciálne život ohrozujúceho stavu (nazvaného 'rabdomyolýza'). Ak máte svalovú slabosť, bolestivosť alebo bolesť svalov a predovšetkým sa zároveň necítite dobre, alebo máte vysokú teplotu, prestaňte {(Vymyslený) názov} užívať a oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Ostatné možné vedľajšie účinky v súvislosti so {(Vymyslený) názov}:

Tak ako v prípade iných liekov, {(Vymyslený) názov} 40 mg môže u niektorých jedincov niekedy spôsobovať vedľajšie účinky. Časté stavy postihujú aspoň 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov pripadá až do 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- nauzeu; bolesť brucha, zápchu, vetry, tráviace ťažkosti, bolesť hlavy, bolesť svalov, slabosť, hnačku, nespavosť, závrat, bolesti na hrudi, alergické reakcie, zníženú citlivosť, bolesť kĺbov a bolesť chrbta, malátnosť, periférny edém, svrbenie.

Ostatné menej časté vedľajšie účinky sa pozorovali u niektorých pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} alebo iné lieky tohto druhu. Nie všetky z týchto účinkov nevyhnutne súviseli s užívaním týchto liekov; menej časté stavy postihujú menej ako 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- anorexiu (nechutenstvo); zníženú citlivosť alebo bodanie v prstoch na nohách a rukách; vracanie; svrbenie; vyrážku; svalové kŕče; nepredvídané krvácanie alebo podliatiny; zvonenie v ušiach a/alebo v hlave; prírastok hmotnosti; stratu pamäti; žihľavku; indispozíciu; impotenciu; vypadávanie vlasov; pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy vedúci k bolestiam žalúdka).

Zriedkavé stavy postihujú menej ako 10 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 990, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- zníženú citlivosť kože na jemný dotyk alebo bolesť, bolestivosť svalov, pľuzgierovité vyrážky, opuch končatín (napr. opuchnutie členkov), hepatitídu (zápal pečene), žltacku (zožltnutie kože a očných bielkov), rabdomyolýzu (závažnú svalovú bolesť a slabosť, často sprevádzanú horúčkou).

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní), Stevens-Johnsonov syndróm (závažné pľuzgierovité ochorenie kože, úst, očí a genitálií), multiformný erytém (škvrnité červené vyrážky). Tiež sa pozorovali vzostupy a poklesy hladiny cukru v krvi (ak máte cukrovku, musíte naďalej starostlivo monitorovať hladiny Vášho cukru v krvi).

Ak zaznamenáte vedľajšie účinky, oznámte to, prosím, Vášmu lekárovi. On/ona rozhodne o ďalšom postupe.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ {(Vymyslený) názov} 40 mg

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 40 mg po dátume expirácie {EXP:}, ktorý je uvedený na vnútornom a vonkajšom obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 40 mg, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia lieku.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo {(Vymyslený) názov} 40 mg obsahuje

Liečivo v {(Vymyslený) názov} je atorvastatín. Každá tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu ako trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Tablety {(Vymyslený) názov} tiež obsahujú ďalšie zložky: uhličitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, monohydrát laktózy, sodnú soľ kroskarmelózy, polysorbát 80, hyprolózu a magnéziumstearát.

Filmotvorná vrstva {(Vymyslený) názov} obsahuje hypromelózu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastenec, simetikon, makrogolstearát, kyselinu sorbovú a kandelilový vosk.

Ako vyzerá {(Vymyslený) názov} 40 mg a obsah balenia

{(Vymyslený) názov} filmom obalené tablety sú biele oválneho tvaru. Sú označené číslom 40 na jednej strane a PD157 na strane druhej.

{(Vymyslený) názov} 40 mg je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet a v nemocničných baleniach obsahujúcich 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko	Sortis
Belgicko	Lipitor
Dánsko	Zarator
Fínsko	Lipitor
Nemecko	Sortis
Grécko	Lipitor
Taliansko	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugalsko	Zarator
Holandsko	Lipitor
Španielsko	Zarator
Švédsko	Lipitor

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

{{(Vymyslený) názov} 80 mg filmom obalené tablety trihydrát vápenatej soli atorvastatínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je {{(Vymyslený) názov} 80 mg a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete {{(Vymyslený) názov} 80 mg
3. Ako užívať {{(Vymyslený) názov} 80 mg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať {{(Vymyslený) názov} 80 mg
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE {{(Vymyslený) názov} 80 mg A NA ČO SA POUŽÍVA

{{(Vymyslený) názov} patrí do skupiny liekov známych ako statíny, čo sú lieky upravujúce hladinu lipidov (tukov).

{{(Vymyslený) názov} sa používa na zníženie lipidov, známych ako cholesterol a triacylglyceroly, v krvi, pokiaľ samotná diéta s obmedzením tukov a zmeny v životnom štýle nevedli k dostatočnému účinku. Ak ste vo zvýšenom riziku vzniku srdcovej choroby, {{(Vymyslený) názov} sa tiež môže použiť na zníženie takéhoto rizika dokonca aj vtedy, keď je hladina Vášho cholesterolu v norme. Štandardná diéta zameraná na zníženie cholesterolu má pokračovať počas liečby.

Cholesterol je v tele prirodzene sa vyskytujúca látka, ktorá je potrebná k normálnemu rastu. Ak sa však vo Vašej krvi nachádza príliš veľa cholesterolu, môže sa ukladať na stenách ciev, ktoré sa nakoniec môžu upchať. Toto je jednou z najbežnejších príčin choroby srdca. Je všeobecne prijatý názor, že zvýšené hladiny cholesterolu zvyšujú riziko choroby srdca. Medzi ďalšie faktory, ktoré budú zvyšovať riziko vzniku choroby srdca, patria vysoký tlak krvi, cukrovka, zvýšená hmotnosť, nedostatok pohybu, fajčenie alebo pozitívna rodinná anamnéza choroby srdca.

2. SKÔR AKO UŽIJETE {{(Vymyslený) názov} 80 mg

Neužívajte {{(Vymyslený) názov} 80 mg

- keď ste alergický (precitlivený) na {{(Vymyslený) názov} alebo na niektoré podobné lieky, ktoré sa používajú na zníženie lipidov v krvi, alebo na niektoré z ďalších zložiek lieku – podrobné informácie pozri v časti 5.

- keď máte alebo ste niekedy mali ochorenie, ktoré má vplyv na pečeň
- keď ste mali niektoré neobjasnené abnormálne hodnoty krvných testov pečenejších funkcií
- keď ste žena v reprodukčnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu
- keď ste tehotná, pokúšate sa otehotnieť alebo dojčíte
- keď máte svalové ochorenie zvané myopatia (opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch)

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 80 mg

Nasledujúce príčiny môžu byť dôvodom, prečo {(Vymyslený) názov} nemusí byť pre Vás vhodný:

- keď máte problémy s obličkami
- keď máte zníženú činnosť štítnej žľazy (hypotyreózu)
- keď ste mali opakované alebo neobjasnené svalové bolesti alebo bodanie vo svaloch, svalové problémy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- keď ste mali v minulosti svalové problémy počas liečby inými hypolipidemikami (napr. inými ‘statínmi’ alebo ‘fibrátmi’)
- keď pravidelne pijte veľké množstvo alkoholu
- keď máte ochorenie pečene v anamnéze
- keď máte viac ako 70 rokov
- keď Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, informujte Vášho lekára predtým, než užijete tento liek

Keď niektorý z vyššie uvedených dôvodov sa týka aj Vás, Váš lekár Vám bude musieť urobiť vyšetrenie krvi pred a pravdepodobne aj počas Vašej liečby {(Vymyslený) názov}, aby mohol predpovedať Vaše riziko vzniku vedľajších svalových účinkov.

Užívanie iných liekov

Účinky niektorých liekov a {(Vymyslený) názov} sa môžu navzájom ovplyvňovať:

- lieky používané na zmenu spôsobu, akým funguje Váš imunitný systém, napr. cyklosporín
- určité antibiotiká alebo antimykotiká, napr. erytromycín, klaritromycín, ketokonazol, itraconazol; rifampicín
- ostatné lieky na úpravu hladiny lipidov, napr. gemfibrozil, ostatné fibráty, deriváty kyseliny nikotínovej, kolestipol
- niektoré blokátory kalciových kanálov používané na liečbu angíny pectoris alebo vysokého tlaku krvi, napr. nifedipín; lieky na úpravu Vášho srdcového rytmu, napr. digoxín
- niektoré benzodiazepíny používané na úzkosť a iné ochorenia, napr. nefazodon
- inhibítory proteáz používané na liečbu HIV
- ostatné lieky, o ktorých je známe, že interagujú so {(Vymyslený) názov}, vrátane warfarínu (ktorý znižuje zrážanlivosť krvi), perorálnych antikoncepčných prípravkov, fenytoínu (antikonvulzívum na epilepsiu) a antacid (prípravky na tráviace ťažkosti obsahujúce hliník a horčík)

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi, pretože sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Užívanie {(Vymyslený) názov} 80 mg s jedlom a nápojmi

Grapefruitová šťava

Nevypite viac ako jeden alebo dva malé poháre grapefruitovej šťavy denne, lebo veľké množstvá grapefruitovej šťavy môžu meniť účinky {(Vymyslený) názov}.

Alkohol

Počas užívania tohto lieku sa vyhýbajte pitiu príliš veľkého množstva alkoholu. Podrobné informácie pozri v časti 2 “Buďte zvlášť opatrný pri užívaní {(Vymyslený) názov} 80 mg“

Tehotenstvo

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak ste tehotná, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo, ak sa pokúšate otehotnieť. Ženy v reprodukčnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Dojčenie

Neužívajte {(Vymyslený) názov}, ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo, ak tento liek ovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo. Nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak má tento liek vplyv na Vašu schopnosť používať ich.

3. AKO UŽÍVAŤ {(Vymyslený) názov} 80 mg

Zvyčajná začiatková dávka {(Vymyslený) názov} je 10 mg jedenkrát denne. Túto dávku Vám môže lekár v prípade potreby zvyšovať, až kým nedosiahnete množstvo, ktoré potrebujete. Váš lekár bude upravovať dávkovanie s odstupom 4 týždňov a viac. Maximálna dávka {(Vymyslený) názov} je 80 mg jedenkrát denne.

Tablety {(Vymyslený) názov} sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať kedykoľvek počas dňa, spolu s jedlom alebo bez jedla. Pokúste sa však užívať Vaše tablety každý deň v rovnakom čase.

Vždy užívajte {(Vymyslený) názov} 80 mg presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby Vám lekár predpíše diétu s nízkym obsahom cholesterolu, ktorú budete musieť dodržiavať aj počas liečby {(Vymyslený) názov} 80 mg.

Dĺžku liečby {(Vymyslený) názov} 80 mg určí Váš lekár.

Poraďte sa so svojim lekárom, ak si myslíte, že účinok {(Vymyslený) názov} 80 mg je príliš silný alebo príliš slabý.

Ak užijete viac {(Vymyslený) názov} 80 mg, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet {(Vymyslený) názov} (viac, ako je Vaša zvyčajná denná dávka), poraďte sa so svojim lekárom, alebo navštívte najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť {(Vymyslený) názov} 80 mg

Ak zabudnete užiť dávku, užite až Vašu nasledujúcu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať {(Vymyslený) názov} 80 mg

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, {(Vymyslený) názov} 80 mg môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú dôležité a budú vyžadovať okamžitý zásah, ak sa u Vás vyskytnú:

- Angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní). Toto je veľmi zriedkavá reakcia, ktorá môže byť závažná, ak sa vyskytne. Ak sa to stane, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.
- Príležitostne sa u pacientov objavilo ochabnutie alebo zápal svalov, ktoré veľmi zriedkavo progredovalo do závažného, potenciálne život ohrozujúceho stavu (nazvaného 'rabdomyolýza'). Ak máte svalovú slabosť, bolestivosť alebo bolesť svalov a predovšetkým sa zároveň necítite dobre, alebo máte vysokú teplotu, prestaňte {(Vymyslený) názov} užívať a oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Ostatné možné vedľajšie účinky v súvislosti so {(Vymyslený) názov}:

Tak ako v prípade iných liekov, {(Vymyslený) názov} 80 mg môže u niektorých jedincov niekedy spôsobovať vedľajšie účinky. Časté stavy postihujú aspoň 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov pripadá až do 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- nauzeu; bolesť brucha, zápchu, vetry, tráviace ťažkosti, bolesť hlavy, bolesť svalov, slabosť, hnačku, nespavosť, závrat, bolesti na hrudi, alergické reakcie, zníženú citlivosť, bolesť kĺbov a bolesť chrbta, malátnosť, periférny edém, svrbenie.

Ostatné menej časté vedľajšie účinky sa pozorovali u niektorých pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} alebo iné lieky tohto druhu. Nie všetky z týchto účinkov nevyhnutne súviseli s užívaním týchto liekov; menej časté stavy postihujú menej ako 100 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 900, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- anorexiu (nechutenstvo); zníženú citlivosť alebo bodanie v prstoch na nohách a rukách; vracanie; svrbenie; vyrážku; svalové kŕče; nepredvídané krvácanie alebo podliatiny; zvonenie v ušiach a/alebo v hlave; prírastok hmotnosti; stratu pamäti; žihľavku; indispozíciu; impotenciu; vypadávanie vlasov; pankreatitídu (zápal podžalúdkovej žľazy vedúci k bolestiam žalúdka).

Zriedkavé stavy postihujú menej ako 10 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 990, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- zníženú citlivosť kože na jemný dotyk alebo bolesť, bolestivosť svalov, pľuzgierovité vyrážky, opuch končatín (napr. opuchnutie členkov), hepatitídu (zápal pečene), žltáčku (zožltnutie kože a očných bielkov), rabdomyolýzu (závažnú svalovú bolesť a slabosť, často sprevádzanú horúčkou).

Veľmi zriedkavé stavy postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} (to znamená, že na každých 10 000 pacientov užívajúcich {(Vymyslený) názov} pripadá aspoň 9 999, u ktorých sa neočakáva výskyt týchto vedľajších účinkov).

Tieto zahŕňujú:

- angioneurotický edém (opuch tváre, jazyka a priedušnice, ktoré môžu spôsobiť veľké ťažkosti pri dýchaní), Stevens-Johnsonov syndróm (závažné pľuzgierovité ochorenie kože, úst, očí a genitálií), multiformný erytém (škvrnité červené vyrážky). Tiež sa pozorovali vzostupy a poklesy hladiny cukru v krvi (ak máte cukrovku, musíte naďalej starostlivo monitorovať hladiny Vášho cukru v krvi).

Ak zaznamenáte vedľajšie účinky, oznámte to, prosím, Vášmu lekárovi. On/ona rozhodne o ďalšom postupe.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ {(Vymyslený) názov} 80 mg

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 80 mg po dátume expirácie {EXP:}, ktorý je uvedený na vnútornom a vonkajšom obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte {(Vymyslený) názov} 80 mg, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia lieku.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo {(Vymyslený) názov} 80 mg obsahuje

Liečivo v {(Vymyslený) názov} je atorvastatín. Každá tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu ako trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu.

Tablety {(Vymyslený) názov} tiež obsahujú ďalšie zložky: uhličitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, monohydrát laktózy, sodnú soľ kroskarmelózy, polysorbát 80, hyprolózu a magnéziumstearát.

Filmotvorná vrstva {(Vymyslený) názov} obsahuje hypromelózu, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastenec, simetikon, makrogolstearát a kyselinu sorbovú.

Ako vyzerá {(Vymyslený) názov} 80 mg a obsah balenia

{(Vymyslený) názov} filmom obalené tablety sú biele oválneho tvaru. Sú označené číslom 80 na jednej strane a PD158 na strane druhej.

{(Vymyslený) názov} 80 mg je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 a 100 filmom obalených tabliet a v nemocničných baleniach obsahujúcich 200 (10 x 20) alebo 500 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] [*For referral procedures*]

{Meno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko	Sortis
Belgicko	Lipitor
Dánsko	Zarator
Fínsko	Lipitor
Nemecko	Sortis
Grécko	Lipitor
Taliansko	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugalsko	Zarator
Holandsko	Lipitor
Španielsko	Zarator
Švédsko	Lipitor

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}