

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Grčija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Italija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Španija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Švedska	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNITEV POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ATORVASTATINA

(zdravilo Sortis in povezana imena - glejte Dodatek I)

Sortis in povezana imena vsebujejo atorvastatin, splošno znani zaviralec reduktaze HMG-CoA (statin), ki je v EU registriran od leta 1996 po postopku medsebojnega priznavanja in nacionalnih postopkih. Trenutno odobrene indikacije za atorvastatin so:

- kot dopolnilo k dieti za znižanje zvišanih vrednosti skupnega holesterola, LDL-holesterola, apoliproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotna varianta) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (ki ustreza tipoma IIa in IIb v Fredericksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmacevtske ukrepe ni zadosten.
- za znižanje skupne ravni holesterola in LDL-holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dopolnilo k drugim vrstam zdravljenja za znižanje ravni lipidov v krvi (npr. LDL-afereza), ali kadar druge vrste zdravljenja niso na voljo.

Osnovni podatki o variaciji tipa II, ki so zbrani v postopkih medsebojnega priznavanja (MRP)

V prvotni dokumentaciji za variacijo tipa II, ki je bila predložena v postopkih medsebojnega priznavanja, je vlagatelj navedel naslednjo indikacijo:

„Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z več dejavniki tveganja (npr. bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in enim dejavnikom tveganja in bolnikih s hipertenzijo in 3 dejavniki tveganja) in normalnimi ali zvišanimi ravni holesterola brez klinično izražene koronarne srčne bolezni (CHD)“.

Besedilo je temeljilo na rezultatih 2 randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki sta bili opravljena z atorvastatinom 10 mg za primarno preprečevanje srčno-žilne bolezni (CVD). Raziskava ASCOT-LLA je bila opravljena na 10.000 bolnikih (starih od 40 do 79 let) z normalnimi do blago zvišanimi ravni holesterola, brez anamneze miokardnega infarkta (MI) ali zdravljenja angine ter s hipertenzijo in najmanj 3 drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni z namenom vrednotenja učinka atorvastatina na koronarno srčno bolezen, ki se konča s smrtnim izidom ali ne. Atorvastatin je statistično značilno znižal pogostnost koronarnih in srčno-žilnih dogodkov, infarktov in revaskularizacijskih posegov v celotni preiskani kohorti. Vendar se je v analizah podskupin, razdeljenih po spolu (81 % moških, 19 % žensk), pokazal koristen učinek atorvastatina le pri moških, medtem ko ga pri ženskam niso mogli dokazati. Ravno tako sta bili pri bolnicah skupna smrtnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni številčno višji (statistično neznačilno). Raziskava CARDS je bila opravljena na 2838 bolnikih (starih od 40 do 75 let) z normalnimi ali rahlo zvišanimi ravni holesterola, sladkorno boleznijo tipa 2 in 1 dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja in brez klinično izražene koronarne srčne bolezni. Atorvastatin je statistično značilno znižal pogostnost pglavitnih srčno-žilnih dogodkov, pogostnost akutnega miokardnega infarkta (AMI) s smrtnim izidom ali brez, tih miokardnih infarktov ter pogostnost kapi.

V končnem poročilu o oceni zdravila (1. november 2005) je referenčna država članica predlagala naslednjo indikacijo, s katero se je strinjal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in enim dodatnim dejavnikom tveganja ter normalnimi ali blago zvišanimi ravni holesterola brez klinično izražene koronarne srčne bolezni.“

pri čemer se je indikacija zožila na populacijo, ki je bila vključena v preskušanje CARDS, rezultati preskušanja ASCOT-LLA pa so bili zaradi nedokazane učinkovitosti pri ženskah uvrščeni v opis v poglavju 5.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SPC).

Na koncu postopka medsebojnega priznavanja je prišlo do razlik med državami članicami v zvezi z besedilom predlagane indikacije, ki bi ustrezno odražalo podatke iz raziskav ASCOT-LLA in CARDS, pri čemer bi učinkovito izključili zdravljenje bolnikov brez sladkorne bolezni. Zaradi tega je Španija 1. decembra 2005 pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) prijavila uradno napotitev na arbitražni postopek. Na decembrskem plenarnem zasedanju je Odbor za zdravila za

uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel seznam vprašanj (LoQ), ki se osredotoča na naslednje točke:

1. Kako naj besedilo Povzetka glavnih značilnosti zdravila ustrezno odraža odsotnost statistično značilnega učinka atorvastatina v sestavljenem primarnem kazalcu izida in več sekundarnih kazalcih izida pri ženskah?
2. Ali naj se iz predlagane indikacije izključi ciljna populacija preskušanja ASCOT-LLA in s tem onemogoči zdravljenje bolnikov brez sladkorne bolezni, ki imajo veliko tveganje za srčno-žilno bolezen?
3. Ali je kardioprotektivni učinek atorvastatina večji, če se uporablja v kombinaciji s specifičnim(i) antihipertenzivnim(i) zdravljenjem(nji) in ali naj to odraža Povzetek glavnih značilnosti zdravila?
4. Do kakšne mere se lahko prijavljena terapevtska indikacija uporabi za tiste odmerke atorvastatina, ki niso bili raziskani v preskušanjih CARDS in ASCOT-LLA?
5. Pregled odobrenih indikacij za atorvastatin, ki temeljijo na preskušanjih ASCOT-LLA in CARDS po vsej EU.

Ocena klinične učinkovitosti

Glavna tema razprave CHMP so bili rezultati preskušanja ASCOT-LLA, zlasti pomanjkanje dokazov o koristnih učinkih in neželeni trendi smrtnosti pri ženskah, na drugem mestu pa vpliv opažene interakcije med antihipertenzivno učinkovino amlodipin in atorvastatinom na glavne kazalce izida v določenih podskupinah. Atorvastatin je statistično značilno znižal pogostnost koronarnih in srčno-žilnih dogodkov, infarktov in revaskularizacijskih posegov v celotni preiskani kohorti, vendar koristnega učinka pri ženskah niso mogli dokazati, razen tega je bila skupna smrtnost ter smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni pri bolnicah številčno višja (statistično neznačilno). Z namenom oceniti rezultate raziskave ASCOT-LLA s širšega vidika in ponuditi dodatne dokaze za varnost in koristne učinke atorvastatina v primarnem preprečevanju srčno-žilnih dogodkov ne glede na spol je vlagatelj predložil i) kratek pregled podatkov po spolu iz drugih kliničnih preskušanj statinov, ii) trenutno stališče strokovne skupnosti o priporočeni obravnavi srčno-žilnih bolezni pri ženskah, iii) ključne rezultate raziskav ASCOT-LLA in CARDS po spolu, pri čemer so bile izpostavljene podobnosti med obema raziskavama ter iv) sklic na trenutne regulatorne smernice in znanstvene omejitve pri interpretaciji rezultatov analize podskupin.

Vlagatelj je predstavil argumente za stališče, da so rezultati za ženske v raziskavi ASCOT-LLA, pridobljeni v analizi podskupin, najverjetneje posledica naključja in ne štejejo za dovolj znanstveno trdne dokaze, da bi postali osnova za regulatorne ukrepe. Poleg tega je vlagatelj predložil zadostno in objektivno utemeljitev proti omejitvi, ki izključuje ženske iz predlagane indikacije, na podlagi trenutnega znanja o koristnih učinkih statinov na splošno in istočasno tudi pri ženskah, vključno z rezultati preskušanj, smernicami in mednarodnimi priporočili.

Glavni zadržek se nanaša na „tveganje za srčno-žilne bolezni“. Očitno je, da je absolutni koristni učinek primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni, ki je prilagojen glede na starost, veliko manjši pri ženskah kakor pri moških, saj imajo ženske pri enaki starosti manjše tveganje za srčno-žilne bolezni. Da bi dobili enako absolutno učinkovitost atorvastatina pri obeh spolih, je treba zdraviti ženske, ki imajo enako absolutno tveganje kot moški, tj. ženske z več dodatnimi dejavniki tveganja, kot so višja starost, menopavza itd. Zdravnik mora upoštevati, da mora odločitev o zdravljenju žensk temeljiti ne le na smernicah za klinično zdravljenje, ampak tudi na določevanju absolutnega tveganja za srčno-žilno bolezen, pri čemer je treba upoštevati spol, starost, kadilstvo, krvni tlak, holesterol itd. (npr. z uporabo lestvic Score in Framingham). Zato se CHMP strinja, da bi izključitev žensk iz indikacije, pomembno podskupino populacije prikrajšala za zdravljenje z atorvastatinom, če je njihovo tveganje za srčno-žilno bolezen utemeljena podlaga za takšno zdravljenje, ter je mnenja, da naj se

zgoraj omenjeni rezultati za ženske v raziskavi ASCOT-LLA prikažejo v poglavju 5.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

V zvezi z interakcijo, opaženo med atorvastatinom in amlodipinom, zbrani pregledani podatki kažejo, da ima ta interakcija vprašljiv klinični pomen, če le-ta sploh obstaja, in ne more biti podlaga za regulatorne ukrepe, ki bi vplivali na predpisovanje zdravila. Kljub temu je CHMP mnenja, da je pomembno prikazati ta rezultat in ga vključiti za navedbami dejstev v odstavku, ki povzema rezultate raziskave ASCOT-LLA v poglavju 5.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Manjša razprava se je vrtela okrog sprejemljivosti rezultatov preskušanja za druge jakosti atorvastatina. CHMP se strinja, da ni razlogov za mnenje, da bi imeli večji odmerki manjši učinek za odobreno indikacijo kot 10 mg odmerek, neodvisno od ciljnih ravni holesterola in potencialno drugačnega varnostnega profila večjih odmerkov. Ustrezno mesto za priporočila glede odmerjanja je poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila in ne poglavje 4.1. Dodana so bila še ustrezna priporočila glede odmerjanja.

Na koncu je bilo veliko razpravljanja o besedilu indikacije, ki najbolje odraža rezultate pregledanih preskušanj. Kljub temu, da se CHMP strinja z vlagateljevo zahtevo, da se iz indikacije ne izključi žensk in bolnikov brez sladkorne bolezni, CHMP meni, da je prijavljena indikacija, ki odraža populacije bolnikov v raziskavah ASCOT-LLA in CARDS, preširoka. Seveda je v resnici imelo veliko bolnikov majhno tveganje, zlasti ženske v raziskavi ASCOT-LLA. Rezultati preskušanja kažejo, da za nekatere podskupine z majhnim tveganjem, ki ustrezajo velikim populacijam, zdravljenje na osnovi trenutnega znanja verjetno ni upravičeno. Odobritev takšne indikacije bi privedla do zdravljenja številnih bolnikov, katerim zdravljenje za znižanje ravni lipidov ne koristi. Zato CHMP podpira omejitve indikacije na bolnike, ki imajo veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek, s čimer se zdravnik, ki zdravilo predpisuje, prisili k individualnemu vrednotenju tveganja in ne k predpisovanju zdravila v skladu z običajnim algoritmom za izbiro zdravljenja.

Glede na zgoraj zapisano CHMP zaključuje, da indikacija „*Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, ki imajo veliko ocenjeno tveganje za prvi srčno-žilni dogodek, kot dopolnilo h korekciji drugih dejavnikov tveganja.*“ zadostno odraža dostopne podatke.

Skupni zaključek o razmerju med koristmi in tveganji

CHMP je na svoji seji 20.–23. marca 2006 upošteval podatke o učinkovitosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, in je bil mnenja, da podatki dokazujejo učinkovitost atorvastatina kot dopolnila h korekciji drugih dejavnikov tveganja za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z velikim ocenjenim tveganjem za prvi srčno-žilni dogodek.

CHMP priporoča odobritev variacije tipa II, da se razširi indikacija.

RAZLOGI ZA DOPOLNITEV POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ker

- je CHMP upošteval napotitev, podano po členu 6.12 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 za atorvastatin (zdravilo Sortis in povezana imena - glejte Dodatek I),
- je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v Povzetku glavnih značilnosti zdravila vključil naslednje besedilo, ki ga predlaga CHMP:
 - Predlaga se dodatek naslednje indikacije v poglavje 4.1:
Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, ki imajo veliko ocenjeno tveganje za prvi srčno-žilni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dopolnilo h korekciji drugih dejavnikov tveganja.
 - Odmerjanje v poglavju 4.2 je bilo popravljen na naslednji način:

V preskušanjih primarnega preprečevanja je bil odmerek 10 mg/dan. Za doseganje ravni (LDL-)holesterola, ki so v skladu s trenutnimi smernicami, so morda potrebni večji odmerki.

- Poglavje 5.1 je bilo posodobljeno z vključitvijo rezultatov preskušanj ASCOT-LLA in CARDS z naslednjim besedilom:

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Učinek atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom ali brez so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi z imenom Anglo-skandinavsko preskušanje kardioloških izidov – zniževanje ravni lipidov (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA). Vključeni bolniki so imeli hipertenzijo, bili so stari od 40 do 79 let, niso imeli anamneze miokardnega infarkta ali zdravljenja angine in so imeli ravni skupnega holesterola $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli najmanj 3 predhodno opredeljene dejavnike tveganja za srčno-žilno bolezen: moški spol, starost ≥ 55 let, kadilstvo, sladkorna bolezen, anamneza koronarne srčne bolezni v prvi relativni stopnji, skupni holesterol:HDL-holesterol > 6 , periferna žilna bolezen, hipertrofija levega prekata, anamneza cerebrovaskularnega dogodka, specifična nenormalnost EKG, proteinurija/albuminurija. Vsi vključeni bolniki niso imeli ocenjenega velikega tveganja za prvi srčno-žilni dogodek. Bolniki so bili zdravljeni z antihipertenzivnim zdravljenjem (bodisi z amlodipinom ali z režimom na osnovi atenolola) in bodisi z atorvastatinom 10 mg dnevno ($n=5168$) ali placebom ($n=5137$).

Absolutni in relativni učinek zmanjšanja tveganja z atorvastatinom je bil naslednji:

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (Sortis v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	Vrednost p
CHD s smrtnim izidom ter MI brez smrtnega izida	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Skupno število srčno-žilnih dogodkov in revaskularizacijskih posegov	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Skupno število koronarnih dogodkov	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

¹Na osnovi razlike med neprilagojenimi stopnjami dogodkov v trajanju spremljanja z mediano 3,3 let.

CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.

Skupna smrtnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni se nista statistično značilno zmanjšala (185 dogodkov v primerjavi z 212 dogodki, $p=0,17$ oz. 74 dogodkov v primerjavi z 82 dogodki, $p=0,51$). V analizah podskupin, razdeljenih po spolu (81 % moških, 19 % žensk), se je pokazal koristen učinek atorvastatina pri moških, ki pa ga niso mogli dokazati za ženske – morda zaradi nizke stopnje dogodkov pri ženskah. Skupna smrtnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni sta bili številčno višji pri bolnicah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar rezultat ni bil statistično značilen. Opazili so statistično značilno interakcijo zdravljenj, ki je bila odvisna od izhodiščnega antihipertenzivnega zdravljenja. Primarni kazalec izida (koronarna srčna bolezen z miokardnim infarktom s smrtnim izidom) se je statistično značilno znižal z uporabo atorvastatina pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), vendar ne pri bolnikih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Učinek atorvastatina na srčno-žilno bolezen s smrtnim izidom ali brez so ovrednotili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju z imenom Sodelovalna študija atorvastatina pri diabetesu (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 40 do 75 let,

brez anamneze srčno-žilne bolezni in LDL-holesterolom $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in skupnim holesterolom $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli najmanj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, trenutno kadilstvo, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija. Bolniki so bili zdravljeni z bodisi atorvastatinom 10 mg dnevno (n=1428) bodisi placebom (n=1410) v obdobju spremljanja z mediano 3,9 let.

Absolutno in relativno zmanjšanje tveganja z atorvastatinom je bilo naslednje:

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (Sortis v prim. s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	Vrednos t p
Poglavitni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom ali brez, tihi MI, smrt zaradi akutne CHD, nestabilna angina, CABG, PTCA, revaskularizacija, infarkt)	37 %	83 napram 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom ali brez, tihi MI)	42 %	38 napram 64	1,9 %	0,0070
Infarkti (s smrtnim izidom in brez)	48 %	21 napram 39	1,3 %	0,0163

¹Na osnovi razlike med neprilagojenimi stopnjami dogodkov v trajanju spremljanja z mediano 3,9 let.

AMI = akutni miokardni infarkt, CABG = obvodni presadek koronarne arterije, CHD = koronarna srčna bolezen.

MI = miokardni infarkt, PTCA = prekutana transluminalna koronarna angioplastika.

Opažene niso bile nobene razlike v učinku zdravljenja glede na spol, starost ali izhodiščno raven LDL-holesterol. Pri stopnji smrtnosti so opazili ugoden trend (82 smrtnih primerov v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 61 smrtnimi primeri v skupini, ki je prejela atorvastatin, p=0,0592).

Relativno zmanjšanje tveganja za smrt je bilo 27-odstotno (82 smrtnih primerov v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 61 smrtnimi primeri v skupini, ki je prejela atorvastatin) z mejno sprejemljivo statistično značilnostjo (p=0,0592).

- Ni bilo opaženih nobenih neželenih varnostnih ugotovitev v zvezi z razširitvijo indikacije,
- zato je CHMP mnenja, da je razmerje med koristmi in tveganji za zgoraj omenjeno razširitev indikacije ugodno.

CHMP za atorvastatin (zdravilo Sortis in povezana imena - glejte Dodatek I) priporoča odobritev različice dovoljenj za promet z zdravilom, katerih Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo so opredeljeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*
{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijeve soli trihidrata).

Pomožne snovi:

Vsaka {(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 32.80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bela filmsko obložena tableta elipsaste oblike, ki ima na eni strani oznako "10" in na drugi strani oznako "PD 155".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

{(Lastniško) ime} je indiciran kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z ugotovljeno koronarno boleznijo srca in drugih bolnikih, ki jih ogrožajo ishemični zapleti, sta cilj zdravljenja holesterol LDL < 3 mmol/l (< 1,15 mg/ml) in celotni holesterol < 5 mmol/l (< 1,90 mg/ml).

Prirejeno po "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.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

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

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V raziskavi sočutne uporabe pri 64 bolnikih so bili za 46 bolnikov na voljo podatki o potrjenih receptorjih LDL. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 46 bolnikih je bilo približno 21%. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina v plazmi niti na njegove učinke na lipide, zato odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba pri starejših

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

Uporaba pri otrocih

Otroke mora zdraviti specialist.

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

4.3 Kontraindikacije

{{Lastniško ime}} je kontraindiciran:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

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

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

Učinki na skeletne mišice

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

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze o podedovanih mišičnih motnjah
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

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

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

Merjenje kreatin fosfokinaze

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

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (> 5 -kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CPK ≤ 5 -kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (> 10 -kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, kakršna so npr.: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati ali zaviralci HIV-proteaze (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so galaktozna intoleranca, Lappovo pomanjkanje laktaze ali glukozno-galaktozna malabsorpcija, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravljenju z zaviralci HMG CoA reduktaze se ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina zveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rabdomiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobulinurije. Zato je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi, če {(Lastniško ime)} uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki vključno z itraconazolom in zaviralci HIV proteaze). Med sočasno uporabo lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poraste. Zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina P

Atorvastatin in njegovi presnovki so substrati glikoproteina P. Zaviralci glikoproteina P (npr. ciklosporin) lahko zvečajo biološko uporabnost atorvastatina.

Eritromicin, klaritromicin

Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) oz. klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) – oba sta znana zaviralca citokroma P450 3A4 – je spremljalo zvečanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal $C_{\max}$ atorvastatina za 56% in njegovo AUC za 80%.

Itraconazol

Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 200 mg itraconazola na dan je povzročila 3-kratno zvečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaze

Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok

Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkega soka je AUC atorvastatina zvečalo za 37%, AUC aktivnega ortohidroksi presnovka pa zmanjšalo za 20,4%. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) AUC atorvastatina zvečale za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev HMG CoA reduktaze (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato ni priporočljivo, da bolnik med jemanjem atorvastatina pije veliko grenivkega soka.

Induktorji citokroma P450 3A4

Vpliv induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. rifampicina ali fenitoina) na {(Lastniško) ime} ni znan. Morebitne interakcije z drugimi substrati tega izoencima niso znane, vendar jih je treba upoštevati pri drugih zdravilih z nizkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III, vključno z amiodaronom.

Druga sočasna zdravila

Gemfibrozil/ fibrati

Sočasna uporaba fibratov lahko zveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije. Rezultati raziskav in vitro kažejo, da gemfibrozil zavira presnovo atorvastatina z glukuronidacijo. To bi lahko povzročilo zvišano koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila, med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina na dan pa se je zvečala za približno 20%. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in peroralnih kontraceptivov je zvečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi. Pri določitvi odmerka peroralnih kontraceptivov je treba zvečanje upoštevati.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno s {(Lastniško) ime}, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje za približno 25%. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila {(Lastniško) ime} in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Antacidi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} s peroralno antacidno suspenzijo, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je zmanjšala plazemsko koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi za približno 35%, vendar na znižanje holesterola LDL ni vplivala.

Varfarin

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in varfarina je v prvih dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe {(Lastniško) ime}. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo varfarin, po dodatku {(Lastniško) ime} v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov {(Lastniško) ime} in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Cimetidin

Raziskava interakcij cimetidina in {(Lastniško) ime} ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja.

Amlodipin

Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila farmakokinetike atorvastatina.

Drugo

V kliničnih raziskavah, v katerih so {(Lastniško) ime} uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

{(Lastniško) ime} je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito. Varnost atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.

Izsledki raziskav na živalih kažejo, da lahko zaviralci HMG CoA reduktaze vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše.

Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki pri ljudeh človeku izločajo v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

{(Lastniško) ime} ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše pričakovani neželeni učinki so predvsem prebavni, med drugim zaprtje, napenjanje, dispepsija in bolečine v trebuhu. Med nadaljevanjem zdravljenja se ponavadi izboljšajo.

V kliničnih raziskavah so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali {(Lastniško) ime}, zdravljenje prekinili pri manj kot 2% bolnikov.

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

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10000$).

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.
Občasno: anoreksija, bruhanje.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasno: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije.
Zelo redko: anafilaksija.

Bolezni endokrinega sistema

Občasno: alopecija, hiperglikemija, hipoglikemija, pankreatitis.

Psihiatrične motnje

Pogosto: nespečnost.

Občasno: amnezija.

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol, omotica, parestezije, hipestezija

Nepogoste: periferna nevropatija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: hepatitis, holestatski ikterus.

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: kožni izpuščaj, pruritus.

Občasno: urtikarija.

Zelo redko: angionevrotski edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgiya.

Občasno: miopatija.

Redko: miozitis, rabdomioliza.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: impotenca.

Splošne težave

Pogosto: astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi.

Občasno: slabo počutje, zvečanje telesne mase.

Preiskave

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci HMG CoA reduktaze, oznaka ATC: C10AA05

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

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

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

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

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja. Raziskave obolevnosti in umrljivosti z atorvastatinom še niso končane.

Ateroskleroza

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

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3086 bolnikih (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg dnevno je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja ($p=0,048$). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n=5168$), bodisi s placebom ($n=5137$).

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

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

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

Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, $p=0,17$, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, $p=0,51$). V analizi podskupin po spolu (81% moških, 19% žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

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

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ($n=1428$), bodisi s placebom ($n=1410$); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

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

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

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

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter eliminira predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni eliminacijski razpolovni čas atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

- Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.
- Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.
- Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20% večja, AUC pa 10% manjša) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.
- Ledvična insuficienca: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.
- Jetrna insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečana (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti $AUC_{(0-24)}$ ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8 do 16-krat večji. Med dveletno raziskavo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Glede na $AUC_{(0-24)}$ je bila sistemska izpostavljenost od 6- do 11-krat večja. V 4 testih in vitro (s presnovno aktivacijo in brez nje) in 1 preskusu in vivo atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. V raziskavah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karbonat
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
simetikon
stearatni emulgatorji
sorbinska kislina
kandelila vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami.
Bolnišnična pakiranja z 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženimi tabletami.

Folijsko-folijski pretisni omoti z enoodmernimi pretisnimi razdelki iz poliamida/aluminijske folije/polivinilklorida in podloga iz papirja/poliestra/aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje oz. podlago iz aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

21.11.1996 / 31.10.2001

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1 IME ZDRAVILA

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*
{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijeve soli trihidrata).

Pomožne snovi:

Vsaka {(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 65.61 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bela filmsko obložena tableta elipsaste oblike, ki ima na eni strani oznako "20" in na drugi strani oznako "PD 156".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

{(Lastniško) ime} je indiciran kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z ugotovljeno koronarno boleznijo srca in drugih bolnikih, ki jih ogrožajo ishemični zapleti, sta cilj zdravljenja holesterol LDL < 3 mmol/l (< 1,15 mg/ml) in celotni holesterol < 5 mmol/l (< 1,90 mg/ml).

Prirejeno po "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.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

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

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V raziskavi sočutne uporabe pri 64 bolnikih so bili za 46 bolnikov na voljo podatki o potrjenih receptorjih LDL. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 46 bolnikih je bilo približno 21%. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina v plazmi niti na njegove učinke na lipide, zato odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba pri starejših

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

Uporaba pri otrocih

Otroke mora zdraviti specialist.

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

4.3 Kontraindikacije

{{Lastniško ime}} je kontraindiciran:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

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

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

Učinki na skeletne mišice

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

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze o podedovanih mišičnih motnjah
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

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

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

Merjenje kreatin fosfokinaze

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

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (> 5 -kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CPK ≤ 5 -kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (> 10 -kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, kakršna so npr.: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati ali zaviralci HIV-proteaze (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so galaktozna intoleranca, Lappovo pomanjkanje laktaze ali glukozno-galaktozna malabsorpcija, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravljenju z zaviralci HMG CoA reduktaze se ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina zveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rabdomiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobulinurije. Zato je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi, če {(Lastniško ime)} uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki vključno z itraconazolom in zaviralci HIV proteaze). Med sočasno uporabo lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poraste. Zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina P

Atorvastatin in njegovi presnovki so substrati glikoproteina P. Zaviralci glikoproteina P (npr. ciklosporin) lahko zvečajo biološko uporabnost atorvastatina.

Eritromicin, klaritromicin

Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) oz. klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) – oba sta znana zaviralca citokroma P450 3A4 – je spremljalo zvečanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal C_{max} atorvastatina za 56% in njegovo AUC za 80%.

Itraconazol

Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 200 mg itraconazola na dan je povzročila 3-kratno zvečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaze

Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok

Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkega soka je AUC atorvastatina zvečalo za 37%, AUC aktivnega ortohidroksi presnovka pa zmanjšalo za 20,4%. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) AUC atorvastatina zvečale za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev HMG CoA reduktaze (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato ni priporočljivo, da bolnik med jemanjem atorvastatina pije veliko grenivkega soka.

Induktorji citokroma P450 3A4

Vpliv induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. rifampicina ali fenitoina) na {(Lastniško) ime} ni znan. Morebitne interakcije z drugimi substrati tega izoencima niso znane, vendar jih je treba upoštevati pri drugih zdravilih z nizkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III, vključno z amiodaronom.

Druga sočasna zdravila

Gemfibrozil/ fibrati

Sočasna uporaba fibratov lahko zveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije. Rezultati raziskav in vitro kažejo, da gemfibrozil zavira presnovo atorvastatina z glukuronidacijo. To bi lahko povzročilo zvišano koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila, med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina na dan pa se je zvečala za približno 20%. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in peroralnih kontraceptivov je zvečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi. Pri določitvi odmerka peroralnih kontraceptivov je treba zvečanje upoštevati.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno s {(Lastniško) ime}, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje za približno 25%. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila {(Lastniško) ime} in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Antacidi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} s peroralno antacidno suspenzijo, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je zmanjšala plazemsko koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi za približno 35%, vendar na znižanje holesterola LDL ni vplivala.

Varfarin

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in varfarina je v prvih dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe {(Lastniško) ime}. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo varfarin, po dodatku {(Lastniško) ime} v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov {(Lastniško) ime} in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Cimetidin

Raziskava interakcij cimetidina in {(Lastniško) ime} ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja.

Amlodipin

Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila farmakokinetike atorvastatina.

Drugo

V kliničnih raziskavah, v katerih so {(Lastniško) ime} uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

{(Lastniško) ime} je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito. Varnost atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.

Izsledki raziskav na živalih kažejo, da lahko zaviralci HMG CoA reduktaze vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše.

Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki pri ljudeh človeku izločajo v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

{(Lastniško) ime} ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše pričakovani neželeni učinki so predvsem prebavni, med drugim zaprtje, napenjanje, dispepsija in bolečine v trebuhu. Med nadaljevanjem zdravljenja se ponavadi izboljšajo.

V kliničnih raziskavah so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali {(Lastniško) ime}, zdravljenje prekinili pri manj kot 2% bolnikov.

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

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10000$).

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.
Občasno: anoreksija, bruhanje.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasno: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije.
Zelo redko: anafilaksija.

Bolezni endokrinega sistema

Občasno: alopecija, hiperglikemija, hipoglikemija, pankreatitis.

Psihiatrične motnje

Pogosto: nespečnost.

Občasno: amnezija.

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol, omotica, parestezije, hipestezija

Nepogoste: periferna nevropatija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: hepatitis, holestatski ikterus.

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: kožni izpuščaj, pruritus.

Občasno: urtikarija.

Zelo redko: angionevrotski edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgiya.

Občasno: miopatija.

Redko: miozitis, rabdomioliza.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: impotenca.

Splošne težave

Pogosto: astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi.

Občasno: slabo počutje, zvečanje telesne mase.

Preiskave

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci HMG CoA reduktaze, oznaka ATC: C10AA05

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

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

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

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

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja. Raziskave obolevnosti in umrljivosti z atorvastatinom še niso končane.

Ateroskleroza

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

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3086 bolnikih (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg dnevno je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja ($p=0,048$). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n=5168$), bodisi s placebom ($n=5137$).

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

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

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

Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, $p=0,17$, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, $p=0,51$). V analizi podskupin po spolu (81% moških, 19% žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

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

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ($n=1428$), bodisi s placebom ($n=1410$); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

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

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

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

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter eliminira predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni eliminacijski razpolovni čas atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

- Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.
- Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.
- Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20% večja, AUC pa 10% manjša) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.
- Ledvična insuficienca: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.
- Jetrna insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečana (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti $AUC_{(0-24)}$ ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8 do 16-krat večji. Med dveletno raziskavo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Glede na $AUC_{(0-24)}$ je bila sistemska izpostavljenost od 6- do 11-krat večja. V 4 testih in vitro (s presnovno aktivacijo in brez nje) in 1 preskusu in vivo atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. V raziskavah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karbonat
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
simetikon
stearatni emulgatorji
sorbinska kislina
kandelila vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami.
Bolnišnična pakiranja z 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženimi tabletami.

Folijsko-folijski pretisni omoti z enoodmernimi pretisnimi razdelki iz poliamida/aluminijske folije/polivinilklorida in podloga iz papirja/poliestra/aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje oz. podlago iz aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

21.11.1996 / 31.10.2001

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1 IME ZDRAVILA

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*
{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijeve soli trihidrata).

Pomožne snovi:

Vsaka {(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 131.22 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bela filmsko obložena tableta elipsaste oblike, ki ima na eni strani oznako "40" in na drugi strani oznako "PD 157".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

{(Lastniško) ime} je indiciran kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z ugotovljeno koronarno boleznijo srca in drugih bolnikih, ki jih ogrožajo ishemični zapleti, sta cilj zdravljenja holesterol LDL < 3 mmol/l (< 1,15 mg/ml) in celotni holesterol < 5 mmol/l (< 1,90 mg/ml).

Prirejeno po "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.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

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

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V raziskavi sočutne uporabe pri 64 bolnikih so bili za 46 bolnikov na voljo podatki o potrjenih receptorjih LDL. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 46 bolnikih je bilo približno 21%. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina v plazmi niti na njegove učinke na lipide, zato odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba pri starejših

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

Uporaba pri otrocih

Otroke mora zdraviti specialist.

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

4.3 Kontraindikacije

{{Lastniško ime}} je kontraindiciran:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

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

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

Učinki na skeletne mišice

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

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze o podedovanih mišičnih motnjah
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

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

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

Merjenje kreatin fosfokinaze

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

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (> 5 -kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CPK ≤ 5 -kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (> 10 -kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, kakršna so npr.: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati ali zaviralci HIV-proteaze (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so galaktozna intoleranca, Lappovo pomanjkanje laktaze ali glukozno-galaktozna malabsorpcija, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravljenju z zaviralci HMG CoA reduktaze se ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina zveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rabdomiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobulinurije. Zato je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi, če {(Lastniško ime)} uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki vključno z itraconazolom in zaviralci HIV proteaze). Med sočasno uporabo lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poraste. Zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina P

Atorvastatin in njegovi presnovki so substrati glikoproteina P. Zaviralci glikoproteina P (npr. ciklosporin) lahko zvečajo biološko uporabnost atorvastatina.

Eritromicin, klaritromicin

Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) oz. klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) – oba sta znana zaviralca citokroma P450 3A4 – je spremljalo zvečanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal C_{max} atorvastatina za 56% in njegovo AUC za 80%.

Itraconazol

Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 200 mg itraconazola na dan je povzročila 3-kratno zvečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaze

Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok

Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkega soka je AUC atorvastatina zvečalo za 37%, AUC aktivnega ortohidroksi presnovka pa zmanjšalo za 20,4%. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) AUC atorvastatina zvečale za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev HMG CoA reduktaze (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato ni priporočljivo, da bolnik med jemanjem atorvastatina pije veliko grenivkega soka.

Induktorji citokroma P450 3A4

Vpliv induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. rifampicina ali fenitoina) na {(Lastniško) ime} ni znan. Morebitne interakcije z drugimi substrati tega izoencima niso znane, vendar jih je treba upoštevati pri drugih zdravilih z nizkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III, vključno z amiodaronom.

Druga sočasna zdravila

Gemfibrozil/ fibrati

Sočasna uporaba fibratov lahko zveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije. Rezultati raziskav in vitro kažejo, da gemfibrozil zavira presnovo atorvastatina z glukuronidacijo. To bi lahko povzročilo zvišano koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila, med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina na dan pa se je zvečala za približno 20%. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in peroralnih kontraceptivov je zvečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi. Pri določitvi odmerka peroralnih kontraceptivov je treba zvečanje upoštevati.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno s {(Lastniško) ime}, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje za približno 25%. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila {(Lastniško) ime} in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Antacidi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} s peroralno antacidno suspenzijo, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je zmanjšala plazemsko koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi za približno 35%, vendar na znižanje holesterola LDL ni vplivala.

Varfarin

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in varfarina je v prvih dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe {(Lastniško) ime}. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo varfarin, po dodatku {(Lastniško) ime} v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov {(Lastniško) ime} in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Cimetidin

Raziskava interakcij cimetidina in {(Lastniško) ime} ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja.

Amlodipin

Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila farmakokinetike atorvastatina.

Drugo

V kliničnih raziskavah, v katerih so {(Lastniško) ime} uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

{(Lastniško) ime} je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito. Varnost atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.

Izsledki raziskav na živalih kažejo, da lahko zaviralci HMG CoA reduktaze vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše.

Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki pri ljudeh človeku izločajo v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

{(Lastniško) ime} ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše pričakovani neželeni učinki so predvsem prebavni, med drugim zaprtje, napenjanje, dispepsija in bolečine v trebuhu. Med nadaljevanjem zdravljenja se ponavadi izboljšajo.

V kliničnih raziskavah so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali {(Lastniško) ime}, zdravljenje prekinili pri manj kot 2% bolnikov.

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

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10000$).

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.
Občasno: anoreksija, bruhanje.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasno: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije.
Zelo redko: anafilaksija.

Bolezni endokrinega sistema

Občasno: alopecija, hiperglikemija, hipoglikemija, pankreatitis.

Psihiatrične motnje

Pogosto: nespečnost.

Občasno: amnezija.

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol, omotica, parestezije, hipestezija

Nepogoste: periferna nevropatija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: hepatitis, holestatski ikterus.

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: kožni izpuščaj, pruritus.

Občasno: urtikarija.

Zelo redko: angionevrotski edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgiya.

Občasno: miopatija.

Redko: miozitis, rabdomioliza.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: impotenca.

Splošne težave

Pogosto: astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi.

Občasno: slabo počutje, zvečanje telesne mase.

Preiskave

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci HMG CoA reduktaze, oznaka ATC: C10AA05

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

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

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

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

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja. Raziskave obolevnosti in umrljivosti z atorvastatinom še niso končane.

Ateroskleroza

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

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3086 bolnikih (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg dnevno je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja ($p=0,048$). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n=5168$), bodisi s placebom ($n=5137$).

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

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

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

Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, $p=0,17$, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, $p=0,51$). V analizi podskupin po spolu (81% moških, 19% žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

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

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ($n=1428$), bodisi s placebom ($n=1410$); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

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

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

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

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter eliminira predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni eliminacijski razpolovni čas atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

- Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.
- Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.
- Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20% večja, AUC pa 10% manjša) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.
- Ledvična insuficienca: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.
- Jetrna insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečana (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti $AUC_{(0-24)}$ ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8 do 16-krat večji. Med dveletno raziskavo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Glede na $AUC_{(0-24)}$ je bila sistemska izpostavljenost od 6- do 11-krat večja. V 4 testih in vitro (s presnovno aktivacijo in brez nje) in 1 preskusu in vivo atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. V raziskavah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karbonat
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
polietilenglikol
titanov dioksid (E171)
smukec
simetikon
stearatni emulgatorji
sorbinska kislina
kandelila vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami.
Bolnišnična pakiranja z 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženimi tabletami.

Folijsko-folijski pretisni omoti z enoodmernimi pretisnimi razdelki iz poliamida/aluminijske folije/polivinilklorida in podloga iz papirja/poliestra/aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje oz. podlago iz aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

21.11.1996 / 31.10.2001

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1 IME ZDRAVILA

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*
{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijeve soli trihidrata).

Pomožne snovi:

Vsaka {(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 262.44 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bela filmsko obložena tableta elipsaste oblike, ki ima na eni strani oznako "80" in na drugi strani oznako "PD 158".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

{(Lastniško) ime} je indiciran kot dodatek k dieti za znižanje zvišanega celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s familiarno hiperholesterolemijo (heterozigotna oblika) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (kar ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi klasifikaciji), kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Dnevni odmerek je treba zaužiti naenkrat, kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z ugotovljeno koronarno boleznijo srca in drugih bolnikih, ki jih ogrožajo ishemični zapleti, sta cilj zdravljenja holesterol LDL < 3 mmol/l (< 1,15 mg/ml) in celotni holesterol < 5 mmol/l (< 1,90 mg/ml).

Prirejeno po "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.

Primarna hiperholesterolemija in kombinirana (mešana) hiperlipidemija

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

Heterozigotna familiarna hiperholesterolemija

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

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

V raziskavi sočutne uporabe pri 64 bolnikih so bili za 46 bolnikov na voljo podatki o potrjenih receptorjih LDL. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 46 bolnikih je bilo približno 21%. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina v plazmi niti na njegove učinke na lipide, zato odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba pri starejših

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

Uporaba pri otrocih

Otroke mora zdraviti specialist.

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

4.3 Kontraindikacije

{{Lastniško ime}} je kontraindiciran:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

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

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

Učinki na skeletne mišice

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

Pred zdravljenjem

Atorvastatin je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze o podedovanih mišičnih motnjah
- toksični učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerno uživanje alkohola v anamnezi
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

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

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

Merjenje kreatin fosfokinaze

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

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z atorvastatinom, je treba določiti CPK. Če je vrednost CPK pomembno zvišana (> 5 -kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CPK ≤ 5 -kratna ZNM.
- Če simptomi minejo in se CPK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CPK (> 10 -kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo atorvastatina prekiniti.

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je atorvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, kakršna so npr.: ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, niacin, gemfibrozil, drugi fibrati ali zaviralci HIV-proteaze (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so galaktozna intoleranca, Lappovo pomanjkanje laktaze ali glukozno-galaktozna malabsorpcija, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravljenju z zaviralci HMG CoA reduktaze se ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov vključno z eritromicinom, azolskih antimikotikov ali niacina zveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rabdomiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobulinurije. Zato je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450 3A4

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4. Medsebojno delovanje se lahko pojavi, če {(Lastniško ime)} uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 (npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki vključno z itraconazolom in zaviralci HIV proteaze). Med sočasno uporabo lahko koncentracija atorvastatina v plazmi poraste. Zato je med sočasno uporabo atorvastatina v kombinaciji s takšnimi zdravili potrebna posebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina P

Atorvastatin in njegovi presnovki so substrati glikoproteina P. Zaviralci glikoproteina P (npr. ciklosporin) lahko zvečajo biološko uporabnost atorvastatina.

Eritromicin, klaritromicin

Sočasno uporabo 10 mg atorvastatina enkrat na dan in eritromicina (500 mg štirikrat na dan) oz. klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) – oba sta znana zaviralca citokroma P450 3A4 – je spremljalo zvečanje koncentracije atorvastatina v plazmi. Klaritromicin je povečal C_{max} atorvastatina za 56% in njegovo AUC za 80%.

Itraconazol

Sočasna uporaba 40 mg atorvastatina in 200 mg itraconazola na dan je povzročila 3-kratno zvečanje AUC atorvastatina.

Zaviralci proteaze

Sočasno uporabo atorvastatina in zaviralcev proteaz, ki so znani zaviralci citokroma P450 3A4, je spremljalo zvišanje koncentracije atorvastatina v plazmi.

Grenivkin sok

Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkega soka je AUC atorvastatina zvečalo za 37%, AUC aktivnega ortohidroksi presnovka pa zmanjšalo za 20,4%. Vendar pa so velike količine zaužitega grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan pet dni) AUC atorvastatina zvečale za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev HMG CoA reduktaze (atorvastatina in metabolitov) za 1,3-krat. Zato ni priporočljivo, da bolnik med jemanjem atorvastatina pije veliko grenivkega soka.

Induktorji citokroma P450 3A4

Vpliv induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. rifampicina ali fenitoina) na {(Lastniško) ime} ni znan. Morebitne interakcije z drugimi substrati tega izoencima niso znane, vendar jih je treba upoštevati pri drugih zdravilih z nizkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III, vključno z amiodaronom.

Druga sočasna zdravila

Gemfibrozil/ fibrati

Sočasna uporaba fibratov lahko zveča tveganje za nastanek z atorvastatinom povezane miopatije. Rezultati raziskav in vitro kažejo, da gemfibrozil zavira presnovo atorvastatina z glukuronidacijo. To bi lahko povzročilo zvišano koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte tudi poglavje 4.4).

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila, med uporabo digoksina in 80 mg atorvastatina na dan pa se je zvečala za približno 20%. To medsebojno delovanje je mogoče pojasniti z zavrtjem membranske transportne beljakovine, glikoproteina P. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in peroralnih kontraceptivov je zvečala koncentracijo noretindrona in etilnilestradiola v plazmi. Pri določitvi odmerka peroralnih kontraceptivov je treba zvečanje upoštevati.

Holestipol

Če je bil holestipol uporabljen sočasno s {(Lastniško) ime}, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov nižje za približno 25%. Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila {(Lastniško) ime} in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Antacidi

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} s peroralno antacidno suspenzijo, ki je vsebovala magnezijev in aluminijev hidroksid, je zmanjšala plazemsko koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi za približno 35%, vendar na znižanje holesterola LDL ni vplivala.

Varfarin

Sočasna uporaba {(Lastniško) ime} in varfarina je v prvih dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe {(Lastniško) ime}. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo varfarin, po dodatku {(Lastniško) ime} v terapijo natančno nadzorovati.

Fenazon

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov {(Lastniško) ime} in fenazona je na očistek fenazona vplivala malo ali nič.

Cimetidin

Raziskava interakcij cimetidina in {(Lastniško) ime} ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja.

Amlodipin

Sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in 10 mg amlodipina v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila farmakokinetike atorvastatina.

Drugo

V kliničnih raziskavah, v katerih so {(Lastniško) ime} uporabljali hkrati z antihipertenzivi ali antidiabetiki, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

{(Lastniško) ime} je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito. Varnost atorvastatina med nosečnostjo in dojenjem ni dokazana.

Izsledki raziskav na živalih kažejo, da lahko zaviralci HMG CoA reduktaze vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše.

Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki pri ljudeh človeku izločajo v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

{(Lastniško) ime} ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše pričakovani neželeni učinki so predvsem prebavni, med drugim zaprtje, napenjanje, dispepsija in bolečine v trebuhu. Med nadaljevanjem zdravljenja se ponavadi izboljšajo.

V kliničnih raziskavah so zaradi neželenih učinkov, ki so jih pripisali {(Lastniško) ime}, zdravljenje prekinili pri manj kot 2% bolnikov.

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

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10000$).

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, driska.
Občasno: anoreksija, bruhanje.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasno: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: alergijske reakcije.
Zelo redko: anafilaksija.

Bolezni endokrinega sistema

Občasno: alopecija, hiperglikemija, hipoglikemija, pankreatitis.

Psihiatrične motnje

Pogosto: nespečnost.

Občasno: amnezija.

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol, omotica, parestezije, hipestezija

Nepogoste: periferna nevropatija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: hepatitis, holestatski ikterus.

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: kožni izpuščaj, pruritus.

Občasno: urtikarija.

Zelo redko: angionevrotski edem, bulozni izpuščaji (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasno: tinitus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija, artralgiya.

Občasno: miopatija.

Redko: miozitis, rabdomioliza.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: impotenca.

Splošne težave

Pogosto: astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi.

Občasno: slabo počutje, zvečanje telesne mase.

Preiskave

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci HMG CoA reduktaze, oznaka ATC: C10AA05

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

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

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

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

Znižanje celotnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčnožilne zaplete in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja. Raziskave obolevnosti in umrljivosti z atorvastatinom še niso končane.

Ateroskleroza

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

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

V raziskavi MIRACL so pri 3086 bolnikih (atorvastatin $n=1538$; placebo $n=1548$) z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q in nestabilna angina pectoris) ovrednotili zdravljenje z atorvastatinom 80 mg. Z zdravljenjem so pričeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom 80 mg dnevno je podaljšalo čas do nastopa sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, ki je bil definiran kot smrt zaradi kateregakoli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, kar kaže na 16-odstotno zmanjšanje tveganja ($p=0,048$). Razlog za to je bilo predvsem 26-odstotno zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p=0,018$). Ostali sekundarni opazovani dogodki sami niso bili statistično pomembni (skupno: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

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

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n=5168$), bodisi s placebom ($n=5137$).

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

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

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

Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost se nista pomembno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, $p=0,17$, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, $p=0,51$). V analizi podskupin po spolu (81% moških, 19% žensk) so ugoden učinek atorvastatina na glavni opazovani dogodek potrdili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Celotna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost sta bili številčno večji pri ženskah (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično pomembno. Opazili so pomembno interakcijo z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je pomembno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (koronarna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

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

Bolnike so zdravili bodisi z atorvastatinom 10 mg na dan ($n=1428$), bodisi s placebom ($n=1410$); povprečno spremljanje je trajalo 3,9 leta.

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

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

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (coronary artery bypass graft) = obvodna operacija koronarne arterije; MI = miokardni infarkt; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

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

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter eliminira predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni eliminacijski razpolovni čas atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG CoA reduktaze znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Posebne populacije

- Starejši: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.
- Otroci: Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.
- Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških ($C_{\max}$ je pri ženskah približno 20% večja, AUC pa 10% manjša) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.
- Ledvična insuficienca: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.
- Jetrna insuficienca: Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečana ($C_{\max}$ je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin za podgane ni bil karcinogen. Največji uporabljeni odmerek je bil glede na mg/kg telesne mase 63-krat večji od največjega odmerka pri človeku (80 mg/kg), glede na vrednosti $AUC_{(0-24)}$ ugotovljene s celotnim zaviralnim delovanjem, pa 8 do 16-krat večji. Med dveletno raziskavo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; največji uporabljeni odmerek (v mg/kg telesne mase) je bil 250-krat večji od največjega odmerka pri človeku. Glede na $AUC_{(0-24)}$ je bila sistemska izpostavljenost od 6- do 11-krat večja. V 4 testih in vitro (s presnovno aktivacijo in brez nje) in 1 preskusu in vivo atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. V raziskavah na živalih atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karbonat
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
polietilenglikol
titanov dioksid (E171)
smukec
simetikon
stearatni emulgatorji
sorbinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami.
Bolnišnična pakiranja z 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženimi tabletami.

Folijsko-folijski pretisni omoti z enoodmernimi pretisnimi razdelki iz poliamida/aluminijske folije/polivinilklorida in podloga iz papirja/poliestra/aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje oz. podlago iz aluminijske folije/vinila za toplotno lepljenje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> *[For referral procedures]*

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

08.08.2001

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla (za pretisne omote s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

Nalepka za bolnišnično pakiranje (za pretisne omote z 200 in 500 tabletami)

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete.

4 tablete

7 tablet

10 tablet

14 tablet

20 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

84 tablet

98 tablet

100 tablet

200 tablet

500 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Upoštevajte zdravnikova navodila.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno za vašo varnost.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete
kalcijeva sol atorvastatina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Na pritisnem omotu s 7 tabletami so lahko na foliji za vsako tableto natisnjeni skrajšano zapisani dnevi v tednu (pon, tor, sre, čet, pet, sob, ned).

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla (za pretisne omote s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

Nalepka za bolnišnično pakiranje (za pretisne omote z 200 in 500 tabletami)

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete.

4 tablete

7 tablet

10 tablet

14 tablet

20 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

84 tablet

98 tablet

100 tablet

200 tablet

500 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Upoštevajte zdravnikova navodila.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno za vašo varnost.
Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica]
{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete
kalcijeva sol atorvastatina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Na pritisnem omotu s 7 tabletami so lahko na foliji za vsako tableto natisnjeni skrajšano zapisani dnevi v tednu (pon, tor, sre, čet, pet, sob, ned).

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla (za pretisne omote s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

Nalepka za bolnišnično pakiranje (za pretisne omote z 200 in 500 tabletami)

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete
kalcijeve sol atorvastatina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete.

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
Upoštevajte zdravnikova navodila.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno za vašo varnost.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete
kalcijeva sol atorvastatina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Na pritisnem omotu s 7 tabletami so lahko na foliji za vsako tableto natisnjeni skrajšano zapisani dnevi v tednu (pon, tor, sre, čet, pet, sob, ned).

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla (za pretisne omote s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletami)

Nalepka za bolnišnično pakiranje (za pretisne omote z 200 in 500 tabletami)

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete.

4 tablete

7 tablet

10 tablet

14 tablet

20 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

84 tablet

98 tablet

100 tablet

200 tablet

500 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Upoštevajte zdravnikova navodila.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zalepljeno za vašo varnost.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

Serijska / uporabno do: glej posamezno pakiranje (označba le za nalepko za bolnišnično pakiranje)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete
kalcijeva sol atorvastatina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Na pritisnem omotu s 7 tabletami so lahko na foliji za vsako tableto natisnjeni skrajšano zapisani dnevi v tednu (pon, tor, sre, čet, pet, sob, ned).

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

{{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> [For referral procedures]

Pred uporabo natančno preberite to navodilo!

- Shranite navodilo. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano za vas osebno in ga ne smete dajati drugim. Drugim lahko to zdravilo celo škoduje, tudi če imajo znake bolezni, ki so podobni vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo {{(Lastniško) ime} 10 mg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {{(Lastniško) ime} 10 mg
3. Kako jemati zdravilo {{(Lastniško) ime} 10 mg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {{(Lastniško) ime} 10 mg
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 10 mg IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

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

Holesterol je snov, ki je normalno prisotna v telesu in je potrebna za normalno rast. Če pa je holesterola v vaši krvi preveč, lahko pride do njegovega odlaganja na stene žil, ki se zato sčasoma lahko zamašijo. To je eden najpogostejših razlogov za bolezni srca. Znano je, da zvišana raven holesterola povečuje tveganje za bolezni srca. Ostali dejavniki, ki povečujejo tveganje za bolezni srca, so visok krvni pritisk, diabetes, povečana telesna masa, pomanjkanje gibanja, kajenje ali prisotnost bolezni srca v družini.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 10 mg

Ne jemljite zdravila {{(Lastniško) ime} 10 mg

- če ste preobčutljivi za (alergični na) {{(Lastniško) ime} ali kakšna podobna zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni maščob v krvi, ali na katerikoli sestavino tablet {{(Lastniško) ime} - za podrobnosti glejte poglavje 5
- če imate ali ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste kdaj dobili nenormalne in nepojasnjene izvide krvnih preiskav za delovanje jeter
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcijske zaščite
- če ste noseči, skušate zanositi ali dojite
- če imate bolezen skeletnih mišic, imenovano miopatija (ponavljajoče se bolečine in krči v mišicah nepojasnjene izvora)

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg

{(Lastniško) ime} za vas morda ni primeren zaradi naslednjih razlogov:

- če imate težave z ledvicami
- če imate premalo aktivno žlezo ščitnico (hipotiroidizem)
- če ste imeli ponavljajoče se in nepojasnjene bolečine v mišicah ter osebno ali družinsko zgodovino težav z mišicami
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami pri zdravljenju z drugimi zdravili za zniževanje ravni maščob v krvi (npr. zdravili iz skupine 'statinov' ali 'fibratov')
- če redno uživate večje količine alkohola
- če ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste starejši od 70 let
- če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik za oceno tveganja za pojav neželenih učinkov, povezanih z mišicami, izvedel preiskave krvi pred zdravljenjem s {(Lastniško) ime} in verjetno tudi med njim.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke. To so:

- zdravila, ki spremenijo delovanje vašega imunskega sistema, npr. ciklosporin
- nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivicam, npr. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol; rifampicin
- druga zdravila za zniževanje ravni maščob v krvi, npr. gemfibrozil, drugi fibrati, derivati nikotinske kisline, holestipol
- nekatera zdravila iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris ali zdravljenje visokega krvnega pritiska, npr. nifedipin; zdravila, ki uravnavajo vaš srčni ritem, npr. digoksin
- nekatera zdravila za zdravljenje anksioznosti in drugih stanj, npr. nefazodon
- zaviralci proteaze HIV, ki se uporabljajo proti virusu HIV
- druga zdravila, ki imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke, so varfarin (zdravilo za zmanjševanje strjevanja krvi), peroralni kontraceptivi, fenitoin (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije) ter antacidi (zdravila za zmanjšanje ravni želodčne kisline, ki vsebujejo aluminij ali magnezij)

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, saj lahko pride do medsebojnih učinkov.

Jemanje zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg skupaj s hrano in pijačo*Grenivkin sok*

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

Alkohol

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju večjih količin alkohola. Za podrobnosti glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg".

Nosečnost

Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če skušate zanositi, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Dojenje

Če dojite, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}.

Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za vožnjo. Ne upravljajte z orodji ali s stroji, če to zdravilo vpliva na vaše sposobnosti za upravljanje le-teh.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {(Lastniško) ime} 10 mg

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

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

Pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik predpisal prehrano z nizko vsebnostjo holesterola, ki se je morate držati tudi med zdravljenjem s {(Lastniško) ime} 10 mg.

Trajanje zdravljenja s {(Lastniško) ime} 10 mg bo določil zdravnik.

Če menite, da je učinek {(Lastniško) ime} 10 mg premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete preveč tablet (več kot znaša vaš normalni dnevni odmerek), se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {(Lastniško) ime} 10 mg

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

Če ste prenehali jemati zdravilo {(Lastniško) ime} 10 mg

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo {(Lastniško) ime} 10 mg neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Naslednji neželeni učinki so pomembni in v primeru, da jih izkusite, bo potrebno takojšnje ukrepanje:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju). To je zelo redek neželen učinek, ki pa je lahko nevaren. Če se pojavi, takoj obvestite svojega zdravnika.
- Občasno je pri bolnikih prišlo do propadanja mišic ali vnetja, in zelo redko je le-to vodilo v hudo, potencialno življensko nevarno stanje (imenovano rabdomioliza). Če čutite šibkost v mišicah, občutljivost na dotik ali bolečino, in še posebej, če to spremljata slabo počutje in vročina, prenehajte jemati {(Lastniško) ime} in takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

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

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

Kot vsa zdravila lahko {(Lastniško) ime} povzroči neželene učinke pri nekaterih posameznikih. Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri vsaj 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da do 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi, prebavne težave, glavobol, bolečine v mišicah, šibkost, driska, nespečnost, vrtoglavica, bolečine v prsih, alergijske reakcije, odrevenelost, bolečine v sklepih in v hrbtu, telesna oslabelost, periferni edemi, srbenje.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali {(Lastniško) ime} ali druga zdravila te vrste, so opažali druge, manj pogoste neželene učinke. Ni nujno, da so bili vsi ti neželeni učinki povezani z uporabo teh zdravil; občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Anoreksija (izguba apetita), otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, bruhanje, izpuščaj, mišični krči, nepričakovano krvavenje in podplutbe, zvonjenje v ušesih in/ali v glavi, pridobivanje telesne mase, izguba spomina, koprivnica, slabo počutje, impotenca, izpadanje las, pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroči bolečine v želodcu).

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 10 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.990 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Zmanjšana občutljivost kože na dotik ali bolečino, mišična oslabelost, mehurjasti izpuščaji po koži, periferni edemi (npr. otekanje gležnjev), hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože in očesne beločnice), rabdomioliza (hude bolečine v mišicah in šibkost, kar pogosto spremlja vročina)

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju), Stevens-Johnsonov sindrom (hujši mehurjasti izpuščaji po koži, ustih, očeh in genitalijah), multiformni eritem (makulopapulozen rdeč izpuščaj). Opazili so tudi upadanje in naraščanje ravni sladkorja v krvi (Če imate diabetes, morate še naprej skrbno spremljati raven sladkorja v krvi).

Če izkusite neželene učinke, o tem obvestite svojega zdravnika. Ta bo odločil o nadaljnjem ravnanju.

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

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA {(LASTNIŠKO) IME} 10 mg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo {(Lastniško) ime} 10 mg

Zdravilna učinkovina v tabletah {(Lastniško) ime} je atorvastatin. Ena tableta vsebuje 10 mg atorvastatina v obliki kalcijeve soli trihidrata.

Tablete {(Lastniško) ime} vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi: kalcijev karbonat, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, polisorbat 80, hidroksipropilceluloza in magnezijev stearat.

Filmska obloga tablet {(Lastniško) ime} vsebuje hipromelozo, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, simetikon, makrogol stearat, sorbinsko kislino in kandelila vosek.

Izgled zdravila {(Lastniško) ime} 10 mg in vsebina pakiranja

{(Lastniško) ime} 10 mg filmsko obložene tablete so bele in ovalne oblike. Na eni strani imajo oznako "10" in na drugi strani oznako "PD 155".

{(Lastniško) ime} 10 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami in v bolnišničnih pakiranjih po 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Izpolni država članica]

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

Avstrija	Sortis
Belgija	Lipitor
Danska	Zarator
Finska	Lipitor
Nemčija	Sortis
Grčija	Lipitor
Italija	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalska	Zarator
Nizozemska	Lipitor
Španija	Zarator
Švedska	Lipitor

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

NAVODILO ZA UPORABO

{{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> [For referral procedures]

Pred uporabo natančno preberite to navodilo!

- Shranite navodilo. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano za vas osebno in ga ne smete dajati drugim. Drugim lahko to zdravilo celo škoduje, tudi če imajo znake bolezni, ki so podobni vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo {{(Lastniško) ime} 20 mg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {{(Lastniško) ime} 20 mg
3. Kako jemati zdravilo {{(Lastniško) ime} 20 mg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {{(Lastniško) ime} 20 mg
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 20 mg IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

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

Holesterol je snov, ki je normalno prisotna v telesu in je potrebna za normalno rast. Če pa je holesterola v vaši krvi preveč, lahko pride do njegovega odlaganja na stene žil, ki se zato sčasoma lahko zamašijo. To je eden najpogostejših razlogov za bolezni srca. Znano je, da zvišana raven holesterola povečuje tveganje za bolezni srca. Ostali dejavniki, ki povečujejo tveganje za bolezni srca, so visok krvni pritisk, diabetes, povečana telesna masa, pomanjkanje gibanja, kajenje ali prisotnost bolezni srca v družini.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 20 mg

Ne jemljite zdravila {{(Lastniško) ime} 20 mg

- če ste preobčutljivi za (alergični na) {{(Lastniško) ime} ali kakšna podobna zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni maščob v krvi, ali na katerikoli sestavino tablet {{(Lastniško) ime} - za podrobnosti glejte poglavje 5
- če imate ali ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste kdaj dobili nenormalne in nepojasnjene izvide krvnih preiskav za delovanje jeter
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcijske zaščite
- če ste noseči, skušate zanositi ali dojite
- če imate bolezen skeletnih mišic, imenovano miopatija (ponavljajoče se bolečine in krči v mišicah nepojasnjene izvora)

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg

{(Lastniško) ime} za vas morda ni primeren zaradi naslednjih razlogov:

- če imate težave z ledvicami
- če imate premalo aktivno žlezo ščitnico (hipotiroidizem)
- če ste imeli ponavljajoče se in nepojasnjene bolečine v mišicah ter osebno ali družinsko zgodovino težav z mišicami
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami pri zdravljenju z drugimi zdravili za zniževanje ravni maščob v krvi (npr. zdravili iz skupine 'statinov' ali 'fibratov')
- če redno uživate večje količine alkohola
- če ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste starejši od 70 let
- če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik za oceno tveganja za pojav neželenih učinkov, povezanih z mišicami, izvedel preiskave krvi pred zdravljenjem s {(Lastniško) ime} in verjetno tudi med njim.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke. To so:

- zdravila, ki spremenijo delovanje vašega imunskega sistema, npr. ciklosporin
- nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivicam, npr. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol; rifampicin
- druga zdravila za zniževanje ravni maščob v krvi, npr. gemfibrozil, drugi fibrati, derivati nikotinske kisline, holestipol
- nekatera zdravila iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris ali zdravljenje visokega krvnega pritiska, npr. nifedipin; zdravila, ki uravnavajo vaš srčni ritem, npr. digoksin
- nekatera zdravila za zdravljenje anksioznosti in drugih stanj, npr. nefazodon
- zaviralci proteaze HIV, ki se uporabljajo proti virusu HIV
- druga zdravila, ki imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke, so varfarin (zdravilo za zmanjševanje strjevanja krvi), peroralni kontraceptivi, fenitoin (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije) ter antacidi (zdravila za zmanjšanje ravni želodčne kisline, ki vsebujejo aluminij ali magnezij)

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, saj lahko pride do medsebojnih učinkov.

Jemanje zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg skupaj s hrano in pijačo*Grenivkin sok*

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

Alkohol

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju večjih količin alkohola. Za podrobnosti glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg".

Nosečnost

Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če skušate zanositi, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Dojenje

Če dojite, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}.

Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za vožnjo. Ne upravljajte z orodji ali s stroji, če to zdravilo vpliva na vaše sposobnosti za upravljanje le-teh.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {(Lastniško) ime} 20 mg

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

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

Pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik predpisal prehrano z nizko vsebnostjo holesterola, ki se je morate držati tudi med zdravljenjem s {(Lastniško) ime} 20 mg.

Trajanje zdravljenja s {(Lastniško) ime} 20 mg bo določil zdravnik.

Če menite, da je učinek {(Lastniško) ime} 20 mg premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete preveč tablet (več kot znaša vaš normalni dnevni odmerek), se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {(Lastniško) ime} 20 mg

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

Če ste prenehali jemati zdravilo {(Lastniško) ime} 20 mg

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo {(Lastniško) ime} 20 mg neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Naslednji neželeni učinki so pomembni in v primeru, da jih izkusite, bo potrebno takojšnje ukrepanje:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju). To je zelo redek neželen učinek, ki pa je lahko nevaren. Če se pojavi, takoj obvestite svojega zdravnika.
- Občasno je pri bolnikih prišlo do propadanja mišic ali vnetja, in zelo redko je le-to vodilo v hudo, potencialno življensko nevarno stanje (imenovano rabdomioliza). Če čutite šibkost v mišicah, občutljivost na dotik ali bolečino, in še posebej, če to spremljata slabo počutje in vročina, prenehajte jemati {(Lastniško) ime} in takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

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

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

Kot vsa zdravila lahko {(Lastniško) ime} povzroči neželene učinke pri nekaterih posameznikih. Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri vsaj 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da do 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi, prebavne težave, glavobol, bolečine v mišicah, šibkost, driska, nespečnost, vrtoglavica, bolečine v prsih, alergijske reakcije, odrevenelost, bolečine v sklepih in v hrbtu, telesna oslabelost, periferni edemi, srbenje.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali {(Lastniško) ime} ali druga zdravila te vrste, so opažali druge, manj pogoste neželene učinke. Ni nujno, da so bili vsi ti neželeni učinki povezani z uporabo teh zdravil; občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Anoreksija (izguba apetita), otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, bruhanje, izpuščaj, mišični krči, nepričakovano krvavenje in podplutbe, zvonjenje v ušesih in/ali v glavi, pridobivanje telesne mase, izguba spomina, koprivnica, slabo počutje, impotenca, izpadanje las, pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroči bolečine v želodcu).

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 10 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.990 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Zmanjšana občutljivost kože na dotik ali bolečino, mišična oslabelost, mehurjasti izpuščaji po koži, periferni edemi (npr. otekanje gležnjev), hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože in očesne beločnice), rabdomioliza (hude bolečine v mišicah in šibkost, kar pogosto spremlja vročina)

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju), Stevens-Johnsonov sindrom (hujši mehurjasti izpuščaji po koži, ustih, očeh in genitalijah), multiformni eritem (makulopapulozen rdeč izpuščaj). Opazili so tudi upadanje in naraščanje ravni sladkorja v krvi (Če imate diabetes, morate še naprej skrbno spremljati raven sladkorja v krvi).

Če izkusite neželene učinke, o tem obvestite svojega zdravnika. Ta bo odločil o nadaljnjem ravnanju.

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

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA {(LASTNIŠKO) IME} 20 mg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo {(Lastniško) ime} 20 mg

Zdravilna učinkovina v tabletah {(Lastniško) ime} je atorvastatin. Ena tableta vsebuje 20 mg atorvastatina v obliki kalcijeve soli trihidrata.

Tablete {(Lastniško) ime} vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi: kalcijev karbonat, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, polisorbat 80, hidroksipropilceluloza in magnezijev stearat.

Filmska obloga tablet {(Lastniško) ime} vsebuje hipromelozo, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, simetikon, makrogol stearat, sorbinsko kislino in kandelila vosek.

Izgled zdravila {(Lastniško) ime} 20 mg in vsebina pakiranja

{(Lastniško) ime} 20 mg filmsko obložene tablete so bele in ovalne oblike. Na eni strani imajo oznako "20" in na drugi strani oznako "PD 156".

{(Lastniško) ime} 20 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami in v bolnišničnih pakiranjih po 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Izpolni država članica]

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

Avstrija	Sortis
Belgija	Lipitor
Danska	Zarator
Finska	Lipitor
Nemčija	Sortis
Grčija	Lipitor
Italija	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalska	Zarator
Nizozemska	Lipitor
Španija	Zarator
Švedska	Lipitor

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

NAVODILO ZA UPORABO

{{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> [For referral procedures]

Pred uporabo natančno preberite to navodilo!

- Shranite navodilo. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano za vas osebno in ga ne smete dajati drugim. Drugim lahko to zdravilo celo škoduje, tudi če imajo znake bolezni, ki so podobni vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo {{(Lastniško) ime} 40 mg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {{(Lastniško) ime} 40 mg
3. Kako jemati zdravilo {{(Lastniško) ime} 40 mg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {{(Lastniško) ime} 40 mg
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 40 mg IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

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

Holesterol je snov, ki je normalno prisotna v telesu in je potrebna za normalno rast. Če pa je holesterola v vaši krvi preveč, lahko pride do njegovega odlaganja na stene žil, ki se zato sčasoma lahko zamašijo. To je eden najpogostejših razlogov za bolezni srca. Znano je, da zvišana raven holesterola povečuje tveganje za bolezni srca. Ostali dejavniki, ki povečujejo tveganje za bolezni srca, so visok krvni pritisk, diabetes, povečana telesna masa, pomanjkanje gibanja, kajenje ali prisotnost bolezni srca v družini.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 40 mg

Ne jemljite zdravila {{(Lastniško) ime} 40 mg

- če ste preobčutljivi za (alergični na) {{(Lastniško) ime} ali kakšna podobna zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni maščob v krvi, ali na katerikoli sestavino tablet {{(Lastniško) ime} - za podrobnosti glejte poglavje 5
- če imate ali ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste kdaj dobili nenormalne in nepojasnjene izvide krvnih preiskav za delovanje jeter
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcijske zaščite
- če ste noseči, skušate zanositi ali dojite
- če imate bolezen skeletnih mišic, imenovano miopatija (ponavljajoče se bolečine in krči v mišicah nepojasnjene izvora)

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg

{(Lastniško) ime} za vas morda ni primeren zaradi naslednjih razlogov:

- če imate težave z ledvicami
- če imate premalo aktivno žlezo ščitnico (hipotiroidizem)
- če ste imeli ponavljajoče se in nepojasnjene bolečine v mišicah ter osebno ali družinsko zgodovino težav z mišicami
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami pri zdravljenju z drugimi zdravili za zniževanje ravni maščob v krvi (npr. zdravili iz skupine 'statinov' ali 'fibratov')
- če redno uživate večje količine alkohola
- če ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste starejši od 70 let
- če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik za oceno tveganja za pojav neželenih učinkov, povezanih z mišicami, izvedel preiskave krvi pred zdravljenjem s {(Lastniško) ime} in verjetno tudi med njim.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke. To so:

- zdravila, ki spremenijo delovanje vašega imunskega sistema, npr. ciklosporin
- nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivicam, npr. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol; rifampicin
- druga zdravila za zniževanje ravni maščob v krvi, npr. gemfibrozil, drugi fibrati, derivati nikotinske kisline, holestipol
- nekatera zdravila iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris ali zdravljenje visokega krvnega pritiska, npr. nifedipin; zdravila, ki uravnavajo vaš srčni ritem, npr. digoksin
- nekatera zdravila za zdravljenje anksioznosti in drugih stanj, npr. nefazodon
- zaviralci proteaze HIV, ki se uporabljajo proti virusu HIV
- druga zdravila, ki imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke, so varfarin (zdravilo za zmanjševanje strjevanja krvi), peroralni kontraceptivi, fenitoin (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije) ter antacidi (zdravila za zmanjšanje ravni želodčne kisline, ki vsebujejo aluminij ali magnezij)

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, saj lahko pride do medsebojnih učinkov.

Jemanje zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg skupaj s hrano in pijačo*Grenivkin sok*

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

Alkohol

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju večjih količin alkohola. Za podrobnosti glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg".

Nosečnost

Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če skušate zanositi, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Dojenje

Če dojite, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}.

Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za vožnjo. Ne upravljajte z orodji ali s stroji, če to zdravilo vpliva na vaše sposobnosti za upravljanje le-teh.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {(Lastniško) ime} 40 mg

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

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

Pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik predpisal prehrano z nizko vsebnostjo holesterola, ki se je morate držati tudi med zdravljenjem s {(Lastniško) ime} 40 mg.

Trajanje zdravljenja s {(Lastniško) ime} 40 mg bo določil zdravnik.

Če menite, da je učinek {(Lastniško) ime} 40 mg premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete preveč tablet (več kot znaša vaš normalni dnevni odmerek), se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {(Lastniško) ime} 40 mg

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

Če ste prenehali jemati zdravilo {(Lastniško) ime} 40 mg

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo {(Lastniško) ime} 40 mg neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Naslednji neželeni učinki so pomembni in v primeru, da jih izkusite, bo potrebno takojšnje ukrepanje:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju). To je zelo redek neželen učinek, ki pa je lahko nevaren. Če se pojavi, takoj obvestite svojega zdravnika.
- Občasno je pri bolnikih prišlo do propadanja mišic ali vnetja, in zelo redko je le-to vodilo v hudo, potencialno živlensko nevarno stanje (imenovano rabdomioliza). Če čutite šibkost v mišicah, občutljivost na dotik ali bolečino, in še posebej, če to spremljata slabo počutje in vročina, prenehajte jemati {(Lastniško) ime} in takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

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

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

Kot vsa zdravila lahko {(Lastniško) ime} povzroči neželene učinke pri nekaterih posameznikih. Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri vsaj 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da do 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi, prebavne težave, glavobol, bolečine v mišicah, šibkost, driska, nespečnost, vrtoglavica, bolečine v prsih, alergijske reakcije, odrevenelost, bolečine v sklepih in v hrbtu, telesna oslabeledost, periferni edemi, srbenje.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali {(Lastniško) ime} ali druga zdravila te vrste, so opažali druge, manj pogoste neželene učinke. Ni nujno, da so bili vsi ti neželeni učinki povezani z uporabo teh zdravil; občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Anoreksija (izguba apetita), otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, bruhanje, izpuščaj, mišični krči, nepričakovano krvavenje in podplutbe, zvonjenje v ušesih in/ali v glavi, pridobivanje telesne mase, izguba spomina, koprivnica, slabo počutje, impotenca, izpadanje las, pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroči bolečine v želodcu).

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 10 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.990 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Zmanjšana občutljivost kože na dotik ali bolečino, mišična oslabeledost, mehurjasti izpuščaji po koži, periferni edemi (npr. otekanje gležnjev), hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože in očesne beločnice), rabdomioliza (hude bolečine v mišicah in šibkost, kar pogosto spremlja vročina)

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju), Stevens-Johnsonov sindrom (hujši mehurjasti izpuščaji po koži, ustih, očeh in genitalijah), multiformni eritem (makulopapulozen rdeč izpuščaj). Opazili so tudi upadanje in naraščanje ravni sladkorja v krvi (Če imate diabetes, morate še naprej skrbno spremljati raven sladkorja v krvi).

Če izkusite neželene učinke, o tem obvestite svojega zdravnika. Ta bo odločil o nadaljnjem ravnanju.

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

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA {(LASTNIŠKO) IME} 40 mg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo {(Lastniško) ime} 40 mg

Zdravilna učinkovina v tabletah {(Lastniško) ime} je atorvastatin. Ena tableta vsebuje 40 mg atorvastatina v obliki kalcijeve soli trihidrata.

Tablete {(Lastniško) ime} vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi: kalcijev karbonat, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, polisorbat 80, hidroksipropilceluloza in magnezijev stearat.

Filmska obloga tablet {(Lastniško) ime} vsebuje hipromelozo, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, simetikon, makrogol stearat, sorbinsko kislino in kandelila vosek.

Izgled zdravila {(Lastniško) ime} 40 mg in vsebina pakiranja

{(Lastniško) ime} 40 mg filmsko obložene tablete so bele in ovalne oblike. Na eni strani imajo oznako "40" in na drugi strani oznako "PD 157".

{(Lastniško) ime} 40 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami in v bolnišničnih pakiranjih po 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Izpolni država članica]

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

Avstrija	Sortis
Belgija	Lipitor
Danska	Zarator
Finska	Lipitor
Nemčija	Sortis
Grčija	Lipitor
Italija	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalska	Zarator
Nizozemska	Lipitor
Španija	Zarator
Švedska	Lipitor

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

NAVODILO ZA UPORABO

{{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete

kalcijeva sol atorvastatina

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]> [For referral procedures]

Pred uporabo natančno preberite to navodilo!

- Shranite navodilo. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano za vas osebno in ga ne smete dajati drugim. Drugim lahko to zdravilo celo škoduje, tudi če imajo znake bolezni, ki so podobni vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo {{(Lastniško) ime} 80 mg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {{(Lastniško) ime} 80 mg
3. Kako jemati zdravilo {{(Lastniško) ime} 80 mg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {{(Lastniško) ime} 80 mg
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 80 mg IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

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

Holesterol je snov, ki je normalno prisotna v telesu in je potrebna za normalno rast. Če pa je holesterola v vaši krvi preveč, lahko pride do njegovega odlaganja na stene žil, ki se zato sčasoma lahko zamašijo. To je eden najpogostejših razlogov za bolezni srca. Znano je, da zvišana raven holesterola povečuje tveganje za bolezni srca. Ostali dejavniki, ki povečujejo tveganje za bolezni srca, so visok krvni pritisk, diabetes, povečana telesna masa, pomanjkanje gibanja, kajenje ali prisotnost bolezni srca v družini.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {{(Lastniško) ime} 80 mg

Ne jemljite zdravila {{(Lastniško) ime} 80 mg

- če ste preobčutljivi za (alergični na) {{(Lastniško) ime} ali kakšna podobna zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni maščob v krvi, ali na katerikoli sestavino tablet {{(Lastniško) ime} - za podrobnosti glejte poglavje 5
- če imate ali ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste kdaj dobili nenormalne in nepojasnjene izvide krvnih preiskav za delovanje jeter
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcijske zaščite
- če ste noseči, skušate zanositi ali dojite
- če imate bolezen skeletnih mišic, imenovano miopatija (ponavljajoče se bolečine in krči v mišicah nepojasnjene izvora)

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg

{(Lastniško) ime} za vas morda ni primeren zaradi naslednjih razlogov:

- če imate težave z ledvicami
- če imate premalo aktivno žlezo ščitnico (hipotiroidizem)
- če ste imeli ponavljajoče se in nepojasnjene bolečine v mišicah ter osebno ali družinsko zgodovino težav z mišicami
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami pri zdravljenju z drugimi zdravili za zniževanje ravni maščob v krvi (npr. zdravili iz skupine 'statinov' ali 'fibratov')
- če redno uživate večje količine alkohola
- če ste kdaj imeli kakšno bolezen jeter
- če ste starejši od 70 let
- če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik za oceno tveganja za pojav neželenih učinkov, povezanih z mišicami, izvedel preiskave krvi pred zdravljenjem s {(Lastniško) ime} in verjetno tudi med njim.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke. To so:

- zdravila, ki spremenijo delovanje vašega imunskega sistema, npr. ciklosporin
- nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivicam, npr. eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol; rifampicin
- druga zdravila za zniževanje ravni maščob v krvi, npr. gemfibrozil, drugi fibrati, derivati nikotinske kisline, holestipol
- nekatera zdravila iz skupine zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris ali zdravljenje visokega krvnega pritiska, npr. nifedipin; zdravila, ki uravnavajo vaš srčni ritem, npr. digoksin
- nekatera zdravila za zdravljenje anksioznosti in drugih stanj, npr. nefazodon
- zaviralci proteaze HIV, ki se uporabljajo proti virusu HIV
- druga zdravila, ki imajo lahko z zdravilom {(Lastniško) ime} medsebojne učinke, so varfarin (zdravilo za zmanjševanje strjevanja krvi), peroralni kontraceptivi, fenitoin (antikonvulziv za zdravljenje epilepsije) ter antacidi (zdravila za zmanjšanje ravni želodčne kisline, ki vsebujejo aluminij ali magnezij)

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, saj lahko pride do medsebojnih učinkov.

Jemanje zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg skupaj s hrano in pijačo*Grenivkin sok*

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

Alkohol

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju večjih količin alkohola. Za podrobnosti glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg".

Nosečnost

Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če skušate zanositi, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Dojenje

Če dojite, ne smete jemati zdravila {(Lastniško) ime}.

Posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite, če to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za vožnjo. Ne upravljajte z orodji ali s stroji, če to zdravilo vpliva na vaše sposobnosti za upravljanje le-teh.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {(Lastniško) ime} 80 mg

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

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

Pri jemanju zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik predpisal prehrano z nizko vsebnostjo holesterola, ki se je morate držati tudi med zdravljenjem s {(Lastniško) ime} 80 mg.

Trajanje zdravljenja s {(Lastniško) ime} 80 mg bo določil zdravnik.

Če menite, da je učinek {(Lastniško) ime} 80 mg premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete preveč tablet (več kot znaša vaš normalni dnevni odmerek), se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {(Lastniško) ime} 80 mg

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

Če ste prenehali jemati zdravilo {(Lastniško) ime} 80 mg

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo {(Lastniško) ime} 80 mg neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Naslednji neželeni učinki so pomembni in v primeru, da jih izkusite, bo potrebno takojšnje ukrepanje:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju). To je zelo redek neželen učinek, ki pa je lahko nevaren. Če se pojavi, takoj obvestite svojega zdravnika.
- Občasno je pri bolnikih prišlo do propadanja mišic ali vnetja, in zelo redko je le-to vodilo v hudo, potencialno življensko nevarno stanje (imenovano rabdomioliza). Če čutite šibkost v mišicah, občutljivost na dotik ali bolečino, in še posebej, če to spremljata slabo počutje in vročina, prenehajte jemati {(Lastniško) ime} in takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

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

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

Kot vsa zdravila lahko {(Lastniško) ime} povzroči neželene učinke pri nekaterih posameznikih. Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri vsaj 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da do 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi, prebavne težave, glavobol, bolečine v mišicah, šibkost, driska, nespečnost, vrtoglavica, bolečine v prsih, alergijske reakcije, odrevenelost, bolečine v sklepih in v hrbtu, telesna oslabelost, periferni edemi, srbenje.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali {(Lastniško) ime} ali druga zdravila te vrste, so opažali druge, manj pogoste neželene učinke. Ni nujno, da so bili vsi ti neželeni učinki povezani z uporabo teh zdravil; občasni neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 100 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.900 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Anoreksija (izguba apetita), otrplost ali mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, bruhanje, izpuščaj, mišični krči, nepričakovano krvavenje in podplutbe, zvonjenje v ušesih in/ali v glavi, pridobivanje telesne mase, izguba spomina, koprivnica, slabo počutje, impotenca, izpadanje las, pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroči bolečine v želodcu).

Redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 10 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.990 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Zmanjšana občutljivost kože na dotik ali bolečino, mišična oslabelost, mehurjasti izpuščaji po koži, periferni edemi (npr. otekanje gležnjev), hepatitis (vnetje jeter), zlatenica (rumeno obarvanje kože in očesne beločnice), rabdomioliza (hude bolečine v mišicah in šibkost, kar pogosto spremlja vročina)

Zelo redki neželeni učinki se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime} (to pomeni, da vsaj 9.999 od 10.000 bolnikov, ki jemljejo {(Lastniško) ime}, teh neželenih učinkov ne bo doživelo).

Ti učinki so:

- Angionevrotični edem (oteklina obraza, jezika in sapnika, ki lahko povzroči velike težave pri dihanju), Stevens-Johnsonov sindrom (hujši mehurjasti izpuščaji po koži, ustih, očeh in genitalijah), multiformni eritem (makulopapulozen rdeč izpuščaj). Opazili so tudi upadanje in naraščanje ravni sladkorja v krvi (Če imate diabetes, morate še naprej skrbno spremljati raven sladkorja v krvi).

Če izkusite neželene učinke, o tem obvestite svojega zdravnika. Ta bo odločil o nadaljnjem ravnanju.

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

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA {(LASTNIŠKO) IME} 80 mg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabljajte zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo {(Lastniško) ime} 80 mg

Zdravilna učinkovina v tabletah {(Lastniško) ime} je atorvastatin. Ena tableta vsebuje 80 mg atorvastatina v obliki kalcijeve soli trihidrata.

Tablete {(Lastniško) ime} vsebujejo tudi naslednje pomožne snovi: kalcijev karbonat, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, polisorbat 80, hidroksipropilceluloza in magnezijev stearat.

Filmska obloga tablet {(Lastniško) ime} vsebuje hipromelozo, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, simetikon, makrogol stearat in sorbinsko kislino.

Izgled zdravila {(Lastniško) ime} 80 mg in vsebina pakiranja

{(Lastniško) ime} 80 mg filmsko obložene tablete so bele in ovalne oblike. Na eni strani imajo oznako "80" in na drugi strani oznako "PD 158".

{(Lastniško) ime} 80 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 100 filmsko obloženimi tabletami in v bolnišničnih pakiranjih po 200 (10 x 20) ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Izpolni država članica]

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

Avstrija	Sortis
Belgija	Lipitor
Danska	Zarator
Finska	Lipitor
Nemčija	Sortis
Grčija	Lipitor
Italija	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugalska	Zarator
Nizozemska	Lipitor
Španija	Zarator
Švedska	Lipitor

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}