

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Bemærk! Dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel er den udgave, som er gyldig på tidspunktet for Kommissionens afgørelse.

Efter Kommissionens afgørelse vil medlemsstaternes kompetente myndigheder sammen med referencemedlemsstaten opdatere produktoplysningerne efter behov. Derfor repræsenterer dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

ÆNDRINGER TIL DE RELEVANTE AFSNIT I PRODUKTRESUMÉET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zarator (se Bilag I) 10 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 20 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 filmovertrukken tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
1 filmovertrukken tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
1 filmovertrukken tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
1 filmovertrukken tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

Hjælpestoffer:
[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi

Zarator er indiceret som supplement til diæt ved forhøjet total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og forhøjede triglycerider hos patienter med primær hyperkolesterolæmi inklusive familiær hyperkolesterolæmi (heterozygot variant) eller kombineret hyperlipidæmi (svarende til type IIa og IIb i Fredricksons klassifikation), hvor diæt og andre ikke farmakologiske foranstaltninger er utilstrækkelige.

Zarator er også indiceret til at nedsætte total-kolesterol og LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til anden lipidsænkende behandling, f.eks. LDL-aferease, eller hvis anden behandling ikke er tilgængelig.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos patienter, som har en høj risiko for debut af en kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1), som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Patienten bør sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, inden der gives Zarator. Der bør fortsættes med denne diæt under behandling med Zarator.

Dosis bør individualiseres i henhold til basisniveau for LDL-kolesterol, mål for behandlingen og behandlingseffekt.

Startdosis er sædvanligvis 10 mg 1 gang dagligt. Dosis skal justeres med intervaller på 4 uger eller mere. Den maksimale dosis er 80 mg én gang dagligt.

Primær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi.

Størstedelen af patienterne er velkontrollerede på 10 mg Zarator 1 gang dagligt. Terapeutisk virkning ses inden for 2 uger, og maksimalt respons opnås normalt inden for 4 uger. Virkningen opretholdes under vedvarende behandling.

Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Patienter bør starte med 10 mg Zarator dagligt. Dosis skal individualiseres og justeres hver 4. uge til 40 mg dagligt. Derefter kan dosis enten øges til maksimalt 80 mg dagligt, eller en galdesyrebinder kan kombineres med 40 mg atorvastatin 1 gang dagligt.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Kun begrænsede data er tilgængelige (se pkt. 5.1).

Dosis af atorvastatin til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10-80 mg dagligt (se pkt. 5.1). Atorvastatin skal gives som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferease), eller hvis sådan behandling ikke er tilgængelig.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I de primære forebyggelsesstudier var dosis 10 mg dagligt. Højere doser kan være nødvendige for at opnå LDL-kolesterolniveauer i henhold til gældende guidelines.

Patienter med nyreinsufficiens

Dosisjustering ikke er nødvendig (se pkt. 4.4).

Patienter med leverinsufficiens

Zarator skal anvendes med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Zarator er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

Ældre

Virkning og sikkerhed af de anbefalede doser til ældre patienter over 70 år svarer til det, som ses hos den almindelige befolkning.

Pædiatrisk population

Børn og unge bør kun behandles af specialister.

Erfaring med brug hos børn og unge er begrænset til et lille antal patienter (4-17 år) med svær dyslipidæmi som f.eks. homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Den anbefalede startdosis til denne gruppe er 10 mg atorvastatin dagligt. Dosis kan øges til 80 mg dagligt i henhold til respons og tolerabilitet. Sikkerhedsdata i forbindelse med børnenes udvikling er ikke blevet vurderet.

Indgivelsesmåde

Zarator er til oral anvendelse. Den daglige dosis af atorvastatin gives som engangsdosis. Dosis kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde.

4.3 Kontraindikationer

Zarator er kontraindiceret hos patienter:

- med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- med aktiv leversygdom eller uforklarlig, vedvarende stigning i serum-transaminaserne svarende til mere end 3 gange den øvre referenceværdi
- under graviditet, i ammeperioden samt hos kvinder i den fertile alder, som ikke benytter sikker kontraception (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverpåvirkninger

Der bør tages leverprøver før behandlingens start og periodisk under behandlingen. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på leverskade, skal have taget leverprøver. Patienter, som får forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres, indtil tallene er normaliserede. Ved vedvarende transaminasestigning til mere end 3 gange den øvre referenceværdi anbefales dosisreduktion eller seponering af Zarator (se pkt. 4.8).

Zarator bør bruges med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol og/eller med leversygdom i anamnesen.

Forebyggelse af apopleksi ved aggressiv reduktion af kolesterolniveauerne (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

I en post-hoc analyse af apopleksi-subgrupper hos patienter uden koronar hjertesygdom (CHD), som for nylig havde apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), var der en større incidens af hæmoragisk apopleksi hos patienter, der fik atorvastatin 80 mg, sammenlignet med placebo. Den øgede risiko blev især noteret hos patienter, der havde hæmoragisk apopleksi i anamnesen eller lakunært infarkt ved forsøgets start. Hos patienter med hæmoragisk apopleksi eller lakunært infarkt i anamnesen var risiko/benefit ratio for atorvastatin 80 mg usikker, og den potentielle risiko for hæmoragisk apopleksi skal omhyggeligt overvejes før initiering af behandling (se pkt. 5.1).

Påvirkning af skeletmuskulaturen

Atorvastatin kan som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i sjældne tilfælde påvirke skeletmuskulaturen og forårsage myalgi, myositis og myopati, som kan udvikle sig til rhabdomyolyse en potentielt livstruende tilstand, som kendetegnes ved markant forhøjet kreatinkinase (CK)-værdi (>10 gange den øvre referenceværdi), myoglobinæmi og myoglobinuri, som kan medføre nyresvigt.

Før behandling

Atorvastatin bør gives med forsigtighed til patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. Kreatinkinase (CK)værdien bør måles før initiering af behandling med statiner i følgende situationer:

- nedsat nyrefunktion
- hypothyreoidisme
- personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme
- tidligere muskeltoksicitet med statin eller fibrat
- leversygdom i anamnesen og/eller indtagelse af store mængder alkohol
- hos ældre (>70 år) skal nødvendigheden af en sådan måling overvejes alt efter tilstedeværelsen af andre prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse.
- tilstande hvor en øgning af plasmakoncentrationen kan forekomme, f.eks. ved risiko for interaktioner (se pkt. 4.5) og hos særlige populationer, herunder genetiske subpopulationer (se pkt. 5.2).

I sådanne tilfælde skal risikoen ved behandlingen vurderes i forhold til den mulige fordel, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi) ved baseline, bør behandlingen ikke startes.

Kreatinkinase (CK)-måling

CK bør ikke måles efter kraftig, fysisk anstrengelse, eller hvis der er en anden grund til, at CK kan være forhøjet, da det vanskeliggør fortolkningen af værdien. Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet ved baseline (>5 gange den øvre referenceværdi), bør den måles igen inden for 5-7 dage for at bekræfte resultatet.

Under behandlingen

- Patienter skal opfordres til omgående at rapportere muskelsmerter, -kramper eller -svaghed, især hvis disse er ledsaget af utilpashed eller feber.
- Hvis sådanne symptomer opstår under behandling med atorvastatin, skal CK-værdien måles. Hvis denne værdi er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi), bør behandlingen stoppes.
- Hvis muskelsymptomerne er svære og foranlediger dagligt ubehag, bør seponering af behandlingen overvejes, selvom CK-værdien er forhøjet til ≤ 5 gange den øvre referenceværdi.
- Hvis symptomerne forsvinder, og CK-værdien normaliseres, bør re-introduktion af atorvastatin eller introduktion af anden statinbehandling overvejes, idet der gives laveste dosis og monitoreres tæt.
- Atorvastatin skal seponeres ved klinisk signifikant stigning i CK-værdien (>10 gange den øvre referenceværdi), hvis der er mistanke om rhabdomyolyse, eller hvis rhabdomyolyse diagnosticeres.

Samtidig behandling med andre lægemidler

Risikoen for rhabdomyolyse er øget, hvis atorvastatin gives samtidig med visse lægemidler, som kan øge atorvastatins plasmakoncentration, såsom potente CYP3A4-hæmmere eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol og HIV-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir mv.). Risikoen for myopati kan også øges ved samtidig administration af gemfibrozil og andre fibrater, erythromycin, niacin og ezetimibe. Alternative behandlinger (uden interaktion) bør overvejes i stedet for disse lægemidler, hvis det er muligt.

Hvis samtidig anvendelse af denne type medicin er nødvendig, skal fordele og risici ved samtidig behandling nøje overvejes. Der anbefales en lavere maksimaldosis af atorvastatin hos patienter, der får medicin, der øger atorvastatins plasmakoncentration. Derudover bør det overvejes at nedsætte initialdosis af atorvastatin, hvis der behandles samtidig med en potent CYP3A4-hæmmer, og passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med atorvastatin og fusidinsyre anbefales ikke. Det bør derfor overvejes at seponere atorvastatin-behandling under behandling med fusidinsyre (se pkt. 4.5).

Interstitiel lungesygdom

Meget sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den almindelige helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal statinbehandlingen afbrydes.

Hjælpestoffer

Zarator indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers påvirkning af atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er substrat for transportproteiner, f.eks. OATP1B1, der findes i leveren. Samtidig indgift af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 eller transportproteiner, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af atorvastatin og øget risiko for myopati. Denne risiko er også være øget ved samtidig behandling med atorvastatin og andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimibe (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hæmmere

Potente CYP3A4-hæmmere er vist at kunne medføre kraftigt forøgede koncentrationer af atorvastatin (se tabel 1 samt specifik information nedenfor). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol samt HIV-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir m.fl.) bør så vidt muligt undgås. I tilfælde, hvor samtidig behandling med disse lægemidler og atorvastatin ikke kan undgås, skal lavere initial- og maksimaldoser af atorvastatin overvejes. Det anbefales desuden, at der foretages passende klinisk monitorering af patienten (se tabel 1).

Moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, diltiazem, verapamil og fluconazol) kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin (se tabel 1). Der er set en øget risiko for myopati ved samtidig brug af erythromycin og statiner. Der er ikke udført interaktionsstudier, der vurderes virkningen af amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Det er kendt, at både amiodaron og verapamil hæmmer CYP3A4, og samtidig indgift af atorvastatin kan resultere i forhøjede koncentrationer af atorvastatin. Ved samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere bør en lavere maksimaldosis af atorvastatin derfor overvejes, og passende klinisk monitorering af patienten anbefales. Passende klinisk monitorering anbefales efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af en CYP3A4-hæmmer.

CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af atorvastatin og cytokrom P450 3A-induktorer (f.eks. efavirenz, rifampicin, perikon) kan medføre variable reduktioner i atorvastatins plasmakoncentration. På grund af rifampicins dualinteraktionsmekanisme (cytochrom P450 3A-induktion og hæmning af transportproteinet OATP1B1 i leveren) anbefales indtagelse af atorvastatin og rifampicin på samme tid, da udskudt administration af atorvastatin i forhold til administration af rifampicin været forbundet med en signifikant reduktion i atorvastatins plasmakoncentration. Virkningen af rifampicin på atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter er derimod ukendt, og hvis samtidig behandling ikke kan undgås, bør patienterne monitoreres nøje for effekt.

Transportprotein-hæmmere

Hæmmere af transportproteiner (f.eks. ciclosporin) kan øge den systemiske atorvastatineksponering (se tabel 1). Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales dosisreduktion og klinisk monitorering for effekt (se tabel 1).

Gemfibrozil/fibrater

Monoterapi med fibrater kan i sjældne tilfælde være forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig brug af fibrater og atorvastatin. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, skal den lavest mulig atorvastatindosis anvendes, og patienten bør monitoreres passende (se pkt. 4.4).

Ezetimibe

Monoterapi med ezetimibe er forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig brug af ezetimibe og atorvastatin. Passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales.

Colestipol

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (ca. 25 %), når colestipol blev indgivet sammen med Zarator. Effekten på lipiderne var imidlertid større, når Zarator og colestipol blev indgivet samtidig, end hvis stofferne blev givet hver for sig.

Fusidinsyre

Der er ikke udført interaktionsstudier med atorvastatin og fusidinsyre. Som for andre statiner er der efter markedsføring set muskelrelaterede bivirkninger, herunder rabdomyolyse, ved samtidig behandling med atorvastatin og fusidinsyre. Mekanismen for denne interaktion er ikke kendt. Patienterne bør monitoreres tæt, og midlertidig seponering af atorvastatin kan være hensigtsmæssig.

Atorvastatins virkning på andre lægemidler

Digoxin

Når multiple doser af digoxin og 10 mg atorvastatin blev givet samtidigt, blev *steady state* plasmakoncentrationen af digoxin øget en smule. Patienter i digoxinbehandling bør monitoreres passende.

Orale kontræptiva

Samtidig anvendelse af Zarator og et oralt kontræptivum medførte forhøjede plasmakoncentrationer af norethisteron og ethinylestradiol.

Warfarin

I et klinisk studie med patienter i kronisk warfarinbehandling forårsagede samtidig behandling med 80 mg atorvastatin dagligt en lille stigning på omkring 1,7 sekunder i protrombintid i løbet af de første 4 dage af behandlingen. Protrombintid blev normal igen inden for 15 dage af atorvastatinbehandling. Selvom der kun er set meget sjældne tilfælde af klinisk signifikante interaktioner med antikoagulantia, bør protrombintid bestemmes inden atorvastatinbehandling igangsættes hos patienter, der tager coumarin-antikoagulantia, samt tilstrækkeligt hyppigt i starten af behandlingen til at sikre, at der ikke forekommer signifikant ændring i protrombintid. Når der er opnået en stabil protrombintid, kan protrombintiden måles med de intervaller, der normalt anbefales for patienter på coumarin-antikoagulantia. Hvis atorvastatindosis ændres, eller behandlingen seponeres, bør samme procedure gentages. Atorvastatinbehandling er ikke blevet forbundet med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.

Tabel 1: Effekt af samtidigt administrerede lægemidler på atorvastatins farmakokinetik

Samtidigt administreret lægemiddel og dosisregime	Atorvastatin		
	Dosisregime (mg)	Ændring i AUC ^{&}	Klinisk rekommandation [#]
Tipranavir 500 mg x 2/ Ritonavir 200 mg x 2, 8 dage (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	↑ 9,4 gange	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, må atorvastatindosis ikke overskride 10 mg/dag. Klinisk monitorering anbefales.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dosering	10 mg x 1 i 28 dage	↑ 8,7 gange	
Lopinavir 400 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 14 dage	20 mg x 1 i 4 dage	↑ 5,9 gange	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 20 mg anbefales klinisk monitorering.
Clarithromycin 500 mg x 2, 9 dage	80 mg x 1 i 8 dage	↑ 4,4 gange	
Saquinavir 400 mg x 2/ Ritonavir (300 mg x 2 fra dag 5-7, øget til 400 mg x 2 på dag 8), dag 5-18, 30 minutter efter atorvastatindosis	40 mg x 1 i 4 dage	↑ 3,9 gange	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 40 mg anbefales klinisk monitorering.
Darunavir 300 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 9 dage	10 mg x 1 i 4 dage	↑ 3,3 gange	
Itraconazol 200 mg x 1, 4 dage	40 mg enkeltdosis	↑ 3,3 gange	
Fosamprenavir 700 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 4 dage	↑ 2,5 gange	
Fosamprenavir 1.400 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 4 dage	↑ 2,3 gange	
Nelfinavir 1.250 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 28 dage	↑ 1,7 gange [^]	Ingen særlig rekommandation.
Grapefrugtjuice, 240 ml x 1*	40 mg enkeltdosis	↑ 37%	Samtidig indtagelse af store mængder grapefruitjuice og atorvastatin kan ikke anbefales.

Diltiazem 240 mg x 1, 28 dage	40 mg enkeltdosis	↑ 51%	Efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af diltiazem anbefales passende klinisk monitorering.
Erythromycin 500 mg x 4, 7 dage	10 mg enkeltdosis	↑ 33%^	Nedsat maksimaldosis samt klinisk monitorering anbefales.
Amlodipin 10 mg enkeltdosis	80 mg enkeltdosis	↑ 18%	Ingen særlig rekommandation.
Cimetidin 300 mg x 4, 2 uger	10 mg x 1 i 4 uger	↓ <1%^	Ingen særlig rekommandation.
Antacida (suspension med magnesium- og aluminiumhydroxid, 30 ml x 4, 2 uger)	10 mg x 1 i 4 uger	↓ 35%^	Ingen særlig rekommandation.
Efavirenz 600 mg x 1, 14 dage	10 mg i 3 dage	↓ 41%	Ingen særlig rekommandation.
Rifampicin 600 mg x 1, 7 dage (samtidig indgift)	40 mg enkeltdosis	↑ 30%	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales samtidig indgift af atorvastatin og rifampicin samt klinisk monitorering.
Rifampicin 600 mg x 1, 5 dage (adskilt indgift)	40 mg enkeltdosis	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg x 2, 7 dage	40 mg enkeltdosis	↑ 35%	Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales.
Fenofibrat 160 mg x 1, 7 dage	40 mg enkeltdosis	↑ 3%	Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales.

& Data udtrykt som x-gange ændring angiver et simpelt forhold mellem samtidigt administreret lægemiddel og atorvastatin alene (dvs. 1-gang = ingen ændring). Data angivet som procentvis ændring angiver procentvis forskel i forhold til atorvastatin alene (dvs. 0% = ingen ændring).

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

* Indeholder et eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A4, og kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Indtagelse af et glas (240 ml) grapefruitjuice resulterede også i en reduktion af AUC på 20,4% for den aktive orthohydroxy-metabolit. Store mængder grapefruitjuice (over 1,2 l dagligt i 5 dage) øgede AUC for atorvastatin 2,5 gange og AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter).

^ Total-atorvastatin ækvivalent aktivitet.

Stigning er vist som "↑", nedsættelse som "↓"

Tabel 2: Atorvastatins virkning på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler

Atorvastatin-dosisregime	Samtidigt administreret lægemiddel		
	Lægemiddel/Dosisregime (mg)	Ændring i AUC ^{&}	Klinisk rekommandation
80 mg x 1 i 10 dage	Digoxin 0,25 mg x 1, 20 dage	↑ 15%	Patienter, der tager digoxin, skal monitoreres passende.
40 mg x 1 i 22 dage	Orale kontrceptiva x 1, 2 måneder - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ingen særlig rekommandation.
80 mg x 1 i 15 dage	* Phenazon, 600 mg enkeltdosis	↑ 3%	Ingen særlig rekommandation.

& Data angivet som procentvis ændring angiver procentvis forskel i forhold til atorvastatin alene (dvs. 0% = ingen ændring).

* Samtidig indgift af multiple doser af atorvastatin og phenazon viste en lille eller ingen målbar virkning på phenazons clearance.

Stigning er vist som “↑”, nedsættelse som “↓”

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Zarator er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerheden ved anvendelse af atorvastatin under graviditet er ikke fastslået. Der er ikke udført kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos gravide kvinder. Sjældne rapporter om medfødte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA-reduktasehæmmere er set. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Behandling af gravide med atorvastatin kan nedsætte koncentrationen af mevalonat (et forstadium i kolesterolbiosyntesen) hos fostret. Aterosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis vil seponering af kolesterolsænkende medicin under graviditet kun have en lille indflydelse på den langsigtede risiko forbundet med primær hyperkolesterolæmi.

Af disse årsager må Zarator ikke anvendes til kvinder, der er gravide, prøver at blive det eller formoder, at de er det. Behandling med Zarator skal seponeres under graviditet, eller indtil det er blevet afklaret, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter svarer koncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter i plasma til koncentrationerne i mælken (se pkt. 5.3). På grund af risiko for alvorlige bivirkninger må kvinder, der tager Zarator, ikke amme deres børn (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyreforsøg havde atorvastatin ingen indvirkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Zarator har ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ifølge databasen over placebo-kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos 16.066 patienter (8.755 fik Zarator og 7.311 placebo), der blev behandlet i gennemsnitligt 53 uger, seponerede 5,2% af de patienter, der fik atorvastatin, behandlingen pga. bivirkninger sammenlignet med 4,0% af de patienter, der fik placebo.

Zarators sikkerhedsprofil, baseret på data fra kliniske studier og omfattende erfaring efter markedsføring, fremgår af nedennævnte tabel.

De estimerede bivirkningsfrekvenser er opstillet i henhold til følgende: Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Nasopharyngitis.

Blod- og lymfesystem

Sjælden: Trombocytopeni.

Immunsystemet

Almindelig: Allergiske reaktioner.

Meget sjælden: Anafylaksi.

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hyperglykæmi.

Ikke almindelig: Hypoglykæmi, vægtstigning, vægttab.

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Mareridt, søvnløshed.

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine

Ikke almindelig: Svimmelhed, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, amnesi.

Sjælden: Perifer neuropati.

Øjne

Ikke almindelig: Uskarpt syn.

Sjælden: Synsforstyrrelser.

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus

Meget sjælden: Høretab.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Faryngolaryngeale smerter epistaxis

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Obstipation, flatulens, dyspepsi, kvalme, diarré.

Ikke almindelig: Opkastning, abdominalsmerter, ructus, pancreatitis.

Lever- og galdeveje

Ikke almindelig: Hepatitis.

Sjældnen: Kolestase.

Meget sjældnen: Leversvigt

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Urticaria, hududslæt, kløe, alopeci.

Sjældnen: Angioødem, bulløs dermatitis (herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Myalgi, artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, hævede led, rygsmarter.

Ikke almindelig: Nakkesmerter, muskelsvaghed.

Sjældnen: Myopati, myositis, rabdomyolyse, senelidelser herunder seneruptur.

Det reproduktive system og mammae

Meget sjældnen: Gynækomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Utilpashed, asteni, brystsmarter, perifært ødem, træthed, feber.

Undersøgelser

Almindelig: Unormale leverfunktionsprøver, forhøjet kreatinkinase i blodet.

Ikke almindelig: Leukocyturi.

Som for andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er der blevet rapporteret om forhøjede serum-transaminaser hos patienter, der behandles med Zarator. Disse ændringer er sædvanligvis milde og forbigående og fører ikke til afbrydelse af behandlingen. Klinisk relevante (>3 gange den øvre referenceværdi) forhøjelser i serum-transaminaser er set hos 0,8 % af de patienter, som behandles med Zarator. Disse forhøjelser var dosisafhængige og var reversible hos alle patienter.

Forhøjet serum-kreatinkinase (CK)-niveau på mere end 3 gange den øvre referenceværdi er set hos 2,5 % af de patienter, som behandles med Zarator, hvilket svarer til andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i kliniske studier. Niveauer på mere end 10 gange den øvre referenceværdi er set hos 0,4 % af de Zarator-behandlede patienter (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

- Seksuel dysfunktion
- Depression
- Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med Zarator. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og de nødvendige understøttende forholdsregler institueres. Leverfunktionsmålinger og serum-CK-niveauet bør monitoreres. På grund af udpræget binding af atorvastatin til plasmaproteiner forventes hæmodialyse ikke at forhøje atorvastatins clearance signifikant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipid-modificerende midler, HMG-CoA-reduktasehæmmere. ATC kode C10AA 05.

Atorvastatin er en selektiv, kompetitiv hæmmer af HMG-CoA-reduktase, det hastighedsbegrænsende enzym, som er ansvarlig for omdannelsen af 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A til mevalonat, et forstadium til stoler, herunder kolesterol. Triglycerider og kolesterol i leveren inkorporeres i *very low-density* lipoproteiner (VLDL) og frigøres til plasma med henblik på frigivelse til perifere væv. *Low-density* lipoprotein (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært ved hjælp af receptorer med høj affinitet til LDL (LDL-receptorer).

Atorvastatin sænker plasma-kolesterol- og serum-lipoprotein-koncentrationen ved at hæmme HMG-CoA-reduktase og som følge deraf kolesterolbiosyntesen i leveren og øger antallet af hepatiske LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket fører til øget optagelse og katabolisering af LDL.

Atorvastatin reducerer LDL-produktionen og antallet af LDL-partikler. Atorvastatin giver en væsentlig og vedvarende forøgelse af LDL-receptoraktiviteten koblet med en fordelagtig ændring i kvaliteten af de cirkulerende LDL-partikler. Atorvastatin reducerer effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolem, en patientgruppe, som sædvanligvis ikke har responderet på lipidsænkende behandling.

I et dosis-respons-studie reducerede atorvastatin koncentrationen af total-kolesterol (30-46 %), LDL-kolesterol (41-61 %), apolipoprotein B (34-50 %) og triglycerider (14-33 %) og forårsagede variable stigninger i HDL-kolesterol og apolipoprotein A1. Disse resultater er konsistente hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolem, nonfamiliære former for hyperkolesterolem og kombineret hyperlipidæmi, herunder patienter med ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Der er vist, at reduktion i total-kolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B nedsætter risikoen for kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær mortalitet.

Homozygot familiær hyperkolesterolem

I et multicenter 8-ugers open-label compassionate-use klinisk forsøg med valgfri forlængelsesfase af variable længde blev 335 patienter indrullet. Heraf havde 89 patienter homozygot familiær hyperkolesterolem. Hos disse patienter var den gennemsnitlige procentvise reduktion i LDL-kolesterol ca. 20%. Atorvastatin blev administreret i doser op til 80 mg/dag.

Aterosklerose

I "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study" (REVERSAL) blev effekten af intensiv lipidsænkning med atorvastatin 80 mg og standard-lipidsænkning med pravastatin 40 mg på koronar aterosklerose vurderet ved hjælp af intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi hos patienter med koronar hjertesygdom. I dette randomiserede, dobbelt-blindt, multicenter, kontrollerede kliniske studie blev IVUS udført ved baseline og ved 18 måneder hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) var der ingen progression af aterosklerose.

Den mediane ændring i total ateromavolumen (det primære studiekriterie) i procent fra baseline var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen og +2,7 % (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Effekten af atorvastatin er statistisk signifikant (p=0,02) ved sammenligning med pravastatin. Effekten af intensiv lipidsænkning på kardiovaskulære endepunkter (dvs. behov for revaskularisering, ikke-letalt myokardieinfarkt (MI), koronar død) blev ikke undersøgt i dette studie.

I atorvastatingruppen blev LDL-kolesterol reduceret til et gennemsnit på 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) fra baseline 3,98 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) og i pravastatingruppen til et gennemsnit på 2,85 mmol/l \pm 0,7

(110 mg/dl \pm 26) fra baseline 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatin reducerede også signifikant det gennemsnitlige total-kolesterol (TC) med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %; $p < 0,0001$), de gennemsnitlige triglycerid (TG)-niveauer med 20 % (pravastatin: -6,8 %; $p < 0,0009$), og det gennemsnitlige apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %; $p < 0,0001$). Atorvastatin øgede det gennemsnitlige HDL-kolesterol med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, $p = \text{NS}$). Der var 36,4 % gennemsnitsreduktion i C-reaktivt protein (CRP) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,2 % reduktion i pravastatingruppen ($p < 0,0001$).

Studieresultaterne blev opnået for styrken 80 mg. Derfor kan de ikke ekstrapoleres til de lavere doser.

Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen var sammenlignelig i de 2 grupper.

Effekten af den intensive lipidsenkning på de primære kardiovaskulære endepunkter blev ikke undersøgt i dette studie. Derfor er den kliniske relevans af disse resultater med hensyn til primær og sekundær forebyggelse af kardiovaskulære hændelser ikke kendt.

Akut koronarsyndrom

I MIRACL-studiet blev atorvastatin 80 mg vurderet hos 3.086 patienter (atorvastatin $n = 1.538$; placebo $n = 1.548$) med akut koronarsyndrom (non-Q-tak MI eller ustabil angina). Behandling blev initieret i den akutte fase under hospitalindlæggelse og blev fortsat i 16 uger. Behandling med 80 mg atorvastatin dagligt forlængede tiden til forekomst af det kombinerede primære endepunkt, defineret som død af enhver årsag, ikke-letalt MI, genoplivet efter hjertestop eller angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi, der kræver hospitalsindlæggelse, og indikerede en risikoreduktion på 16 % ($p = 0,048$). Dette skyldes primært en risikoreduktion på 26 % i genindlæggelse for angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi ($p = 0,018$). De øvrige sekundære endepunkter var ikke selvstændigt signifikante (samlet: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Sikkerhedsprofilen af atorvastatin i MIRACL-studiet var i overensstemmelse med det, der er beskrevet i pkt. 4.8.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) blev effekten af atorvastatin på letal og ikke-letal koronar hjertesygdom undersøgt. Patienterne var hypertensive, i alderen 40-79 år, uden tidligere myokardieinfarkt eller behandling for angina og havde total-kolesterol på $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patienter havde mindst 3 af de foruddefinerede kardiovaskulære risikofaktorer: mand, alder ≥ 55 år, ryger, diabetes, koronar hjertesygdom hos 1. grads slægtning, total-kolesterol:HDL-kolesterol > 6 , perifer vaskulær sygdom, venstre ventrikelhypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hændelse, specifikke ekg-forandringer, proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderede patienter blev vurderet til at have en høj risiko for debut af kardiovaskulær hændelse.

Patienterne fik antihypertensiv behandling (enten amlodipin- eller atenolol-baseret regime) og enten atorvastatin 10 mg dagligt ($n = 5.168$) eller placebo ($n = 5.137$).

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

Hændelse	Relativ risiko-reduktion (%)	Antal hændelser (Atorvastatin vs. placebo)	Absolut risiko-reduktion ¹ (%)	p-værdi
Letal koronar hjertesygdom og ikke-letalt myokardieinfarkt	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Totale kardiovaskulære hændelser og revaskulariserings-indgreb	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Totale koronare hændelser	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹På baggrund af forskelle i det samlede antal hændelser opstået over en middellopfølgingsperiode på 3,3 år

Den totale mortalitet og den kardiovaskulære mortalitet blev ikke signifikant nedsat (185 vs. 212 hændelser; $p=0,17$ og 74 vs. 82 hændelser; $p=0,51$). I subgruppeanalyserne af køn (81 % mænd, 19 % kvinder) blev atorvastatins gavnlige effekt bekræftet blandt mænd, men ikke blandt kvinder, muligvis på grund af det lille antal observerede hændelser hos kvinder i subgruppen. Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet var numerisk højere hos kvinder (38 vs. 30 og 17 vs. 12), men det var ikke statistisk signifikant. Der var en signifikant behandlingsinteraktion ved antihypertensiv baseline behandling. Det primære endepunkt (letal koronar hjertesygdom samt ikke-letal myokardieinfarkt) blev signifikant nedsat af atorvastatin hos patienter behandlet med amlodipin (hazard ratio (HR) 0,47 (0,32-0,69); $p=0,00008$), men ikke hos atenololbehandlede (HR 0,83 (0,59-1,17); $p=0,287$).

I et randomiseret, dobbelt-blindt, multicenter, placebokontrolleret studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) blev effekten af atorvastatin på letal og ikke-letal kardiovaskulær sygdom også vurderet hos patienter med type 2-diabetes i alderen 40-75 år, uden kardiovaskulær sygdom i anamnesen og med LDL-kolesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) og triglycerid $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle patienter havde mindst 1 af følgende risikofaktorer: hypertension, ryger, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterne blev behandlet med enten atorvastatin 10 mg dagligt ($n=1.428$) eller placebo ($n=1.410$) med en middellopfølgingsperiode på 3,9 år.

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

Hændelse	Relativ risikoreduktion (%)	Antal hændelser (Atorvastatin vs. placebo)	Absolut risikoreduktion ¹ (%)	p-værdi
Større kardiovaskulære hændelser (letal og ikke-letal AMI, tavst MI, akut, dødelig CHD, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, apopleksi)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (letal og ikke-letal AMI, tavst MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Apopleksi (letal og ikke-letal)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ På baggrund af forskelle i de samlede hændeshyppigheder opstået over en middellopfølgingsperiode på 3,9 år.

AMI = akut myokardieinfarkt; CABG = koronararterie bypass graft operation; CHD = koronar hjertesygdom; MI = myokardieinfarkt; PTCA = perkutan transluminal koronar angioplastik.

Der var ikke bevis for en forskel i behandlingseffekten på grund af patienternes køn, alder eller baselineværdien for LDL-kolesterol. Der blev set en favorabel tendens med hensyn til mortalitetsrate (82 dødsfald i placebogruppen vs. 61 dødsfald i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

Tilbagevendende apopleksi

I studiet Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) blev effekten af atorvastatin 80 mg dagligt eller placebo på apopleksi evalueret hos 4.731 patienter med apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) inden for de forudgående 6 måneder og uden koronar hjertesygdom (CHD) i anamnesen. 60% af patienterne var mænd, aldersintervaller 21-92 år (gennemsnitsalder 63 år) og LDL-kolesterol 3,4 mmol/l (133 mg/dl) ved baseline. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) under behandling med atorvastatin og 3,3 mmol/l (129 mg/dl) under behandling med placebo. Middellopfølgingsperioden var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerede risikoen for det primære endepunkt (letal eller ikke-letal apopleksi) med 15 % (HR 0,85; 95 % CI: 0,72-1,00; $p=0,05$ eller HR 0,84; 95% CI: 0,71-0,99; $p=0,03$ efter justering for

baseline-faktorer) sammenlignet med placebo. Død uanset årsag var 9,1 (216/2.365) i atorvastatingruppen vs. 8,9% (211/2.366) i placebogruppen.

I en post-hoc analyse reducerede atorvastatin 80 mg incidensen af koronar apopleksi (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%; $p=0,01$) og øgede incidensen af hæmorrhagisk apopleksi (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%; $p=0,02$) sammenlignet med placebo.

- Risikoen for hæmorrhagisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft hæmorrhagisk apopleksi (7/45 i atorvastatingruppen versus 2/48 i placebogruppen; HR 4,06; 95% CI: 0,84-19,57). Risikoen for koronar apopleksi var sammenlignelig mellem grupperne (3/45 for atorvastatin versus 2/48 for placebo; HR 1,64; 95% CI: 0,27-9,82).
- Risikoen for hæmorrhagisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft lakunært infarkt (20/708 for atorvastatin versus 4/701 for placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71-14,61), men risikoen for koronar apopleksi faldt også hos disse patienter (79/708 for atorvastatin versus 102/701 for placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57-1,02). Det er muligt, at den absolutte risiko for apopleksi er øget hos patienter med tidligere lakunært infarkt, som får 80 mg atorvastatin dagligt.

Død uanset årsag var 15,6 % (7/45) for atorvastatin versus 10,4 % (5/48) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft hæmorrhagisk apopleksi. Død uanset årsag totalt var 10,9 % (77/708) for atorvastatin versus 9,1 % (64/701) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft lakunært infarkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Atorvastatin absorberes hurtigt efter oral indgift; maksimal plamakoncentration (C_{max}) nås inden for 1-2 timer. Mængden, der absorberes, øges proportionalt med atorvastatindosis. Biotilgængeligheden af atorvastatin filmovertrukne tabletter er 95-99 % sammenlignet med oral opløsning. Den absolutte biotilgængelighed af atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgængelighed af den HMG-CoA-reduktasehæmmende aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgængelighed tilskrives præsystemisk clearance i gastrointestinalslimhinden og/eller first-pass metabolisme i leveren.

Distribution

Atorvastatins gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 381 l. Atorvastatin er bundet ≥ 98 % til plasmaproteiner.

Metabolisme

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroxylerede derivater og forskellige beta-oxidationsprodukter. Uafhængigt af andre omsætningsveje metaboliseres disse produkter yderligere via glukuronidering. *In vitro* hæmmer ortho- og parahydroxylerede metabolitter HMG-CoA-reduktase i samme grad som atorvastatin. Ca. 70 % af hæmningen af HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

Elimination

Atorvastatin udskilles primært i galden efter metabolisering i eller uden for leveren. Lægemidlet undergår imidlertid ikke signifikant enterohepatisk recirkulation. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for den hæmmende aktivitet over for HMG-CoA-reduktase er ca. 20-30 timer på grund af aktive metabolitter.

Særlige patientgrupper

Eldre: Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er højere hos raske ældre end hos yngre, mens virkningen på lipiderne er sammenlignelig med den, som ses hos yngre patientgrupper.

Pædiatrisk population: Der er ikke farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population.

Køn: Koncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinder afviger (C_{\max} ca. 20 % højere og AUC ca. 10 % lavere) fra koncentrationerne hos mænd. Disse forskelle havde ingen klinisk betydning og resulterede ikke i nogen klinisk signifikante forskelle i den lipidregulerende virkning mellem kønnene.

Nyreinsufficiens: Nyresygdomme har ingen indflydelse på plasmakoncentrationerne af atorvastatin eller dets aktive metabolitter eller på deres effekt på lipidene.

Leverinsufficiens: Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er markant forhøjede (C_{\max} ca. 16 gange og AUC ca. 11 gange) hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfisme: Hepatisk optagelse af alle HMG-CoA-reduktasehæmmere, herunder atorvastatin, involverer OATP1B1-transportproteinet. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for forhøjede koncentrationer af atorvastatin, der kan medføre en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i det gen, der koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), er forbundet med en 2,4-gange højere atorvastatineksponering (AUC) end hos individer uden denne genotype-variant (c.521TT). En genetisk forårsaget nedsat hepatiske optagelse af atorvastatin er også mulig hos disse patienter. De mulige konsekvenser for effekten er ukendte.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potentiale i et batteri af 4 *in vitro* tests og 1 *in vivo* undersøgelse. Atorvastatin var ikke karcinogent hos rotter, men høje doser hos mus (resulterende i en 6-11 gange så høj AUC_{0-24h} , som der ses hos mennesker ved maksimale doser) viste hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karcinomer hos hunner.

Dyreforsøg har vist, at HMG-CoA-reduktasehæmmere kan påvirke udviklingen af embryoner eller fostre. Hos rotter, kaniner og hunde havde atorvastatin ingen effekt på fertiliteten og var ikke teratogent, dog blev der set føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, der var toksiske for moderdyret. Rotteafkom udviste forsinket udvikling, og den post-natal overlevelse var lavere, hvis moderdyrene havde været udsat for høje doser atorvastatin. Hos rotter er der tegn på, at atorvastatin krydser placenta. Hos rotter svarer koncentrationerne i plasma til koncentrationerne i mælk. Det vides ikke, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅÅÅÅ> <DD, måned, ÅR>

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

<[Udfyldes nationalt]>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton
Label på hospitalspakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zarator (se Bilag I) 10 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 20 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

Atorvastatin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Udfyldes nationalt]

8. UDLØBSDATO

Anv. senest:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blisterpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zarator (se Bilag I) 10 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 20 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

Atorvastatin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer (som firmalogo)
[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

For blisterkort med 7 tabletter, kan forkortelser for ugedagene være påtrykt, f.eks. MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN).

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-tabletbeholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zarator (se Bilag I) 10 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 20 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

Atorvastatincalcium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).
Hver tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Udfyldes nationalt]

8. UDLØBSDATO

Anv. senest:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Zarator (se Bilag I) 10 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 20 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 40 mg filmovertrukne tabletter
Zarator (se Bilag I) 80 mg filmovertrukne tabletter

[Se Bilag I – udfyldes nationalt]

Atorvastatin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Zarator til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zarator
3. Sådan skal De tage Zarator
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Zarator tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes statiner, og som er kolesterolsænkende medicin.

Zarator bruges til at sænke koncentrationen af fedtstoffer (lipider) som kolesterol og triglycerider i blodet, når fedtfattig diæt og livsstilsændringer ikke er tilstrækkeligt. Hvis De har en øget risiko for udvikling af hjertesygdom, kan Zarator også anvendes til at nedsætte risikoen, selv om De har normalt kolesteroltal. De skal fortsætte med en standard kolesterolsænkende diæt under behandlingen.

Lægen kan have givet Dem Zarator for noget andet. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ZARATOR

Tag ikke Zarator

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for Zarator eller tilsvarende medicin, der anvendes til at sænke koncentrationen af fedtstoffer i blodet, eller et af de øvrige indholdsstoffer – se pkt. 6.
- hvis De har eller har haft en leversygdom
- hvis De har haft uforklarlige, unormale levertal
- hvis De er i den fødedygtige alder og ikke anvender sikker prævention
- hvis De er gravid eller ønsker at blive gravid
- hvis De ammer

Vær ekstra forsigtig med at tage Zarator

Følgende kan være årsag til, at Zarator måske ikke er velegnet til Dem:

- hvis De tidligere har haft en hjerneblødning, eller hvis De har væske i hjernen efter et tidligere slagtilfælde

- hvis De har nyreproblemer
- hvis De har nedsat stofskifte som følge af nedsat hormonproduktion fra skjoldbruskkirtlen
- hvis De har haft vedvarende eller uforklarlige muskelsmerter, eller hvis De eller andre i Deres nærmeste biologiske familie har haft muskelproblemer
- hvis De tidligere har haft muskelproblemer i forbindelse med andre lipidsænkende midler (f.eks. andre ”statiner” eller ”fibrater”)
- hvis De har et stort alkoholforbrug
- hvis De tidligere har haft en leversygdom
- hvis De er over 70 år.

Spørg Deres læge, før De tager Zarator, hvis De

- lider af alvorlige vejrtrækningsproblemer.

Hvis De har haft nogle af ovenstående problemer, vil lægen tage en blodprøve før og muligvis under behandlingen med Zarator. Disse blodprøver vil blive brugt til at vurdere risikoen for muskelrelaterede bivirkninger. Risikoen for at få muskelrelaterede bivirkninger som rhabdomyolyse øges, hvis De samtidigt bruger visse typer medicin (se pkt. 2 – Brug af anden medicin).

Brug af anden medicin

Anden medicin kan måske påvirke behandlingen med Zarator, eller Zarator kan påvirke behandlingen med anden medicin:

- Medicin, der hæmmer immunsystemet, f.eks. ciclosporin
- Visse antibiotika eller svampemidler, f.eks. erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicin, fusidinsyre
- Anden lipidsænkende medicin, f.eks. gemfibrozil, andre fibrater, colestipol
- Nogle calciumantagonister, der bruges mod angina pectoris eller højt blodtryk, f.eks. amlodipin, diltiazem; medicin til at regulere hjerterytmen, f.eks. digoxin, verapamil, amiodaron
- Medicin til behandling af hiv, f.eks. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.
- Anden medicin, som kan påvirke virkningen af Zarator, omfatter ezetimibe (der sænker kolesterol), warfarin (blodfortyndende medicin), p-piller, stiripentol (medicin mod epilepsi), cimetidin (mod halsbrand og mavesår), phenazon (smertestillende) og syreneutraliserende medicin med magnesium og aluminiumhydroxid.
- Medicin uden recept: perikon.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Zarator sammen med mad og drikke

Se pkt. 3 – Sådan skal De tage Zarator. Vær opmærksom på følgende:

Grapefrugtjuice

De må ikke tage mere end 1-2 små glas grapefrugtjuice dagligt, da store mængder grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Zarator.

Alkohol

De skal undgå at indtage for meget alkohol, når De tager denne medicin. Se pkt. 2 ” Det skal De vide, før De tager Zarator.

Graviditet og amning

De må ikke tage Zarator, hvis De er gravid, eller hvis De ønsker at blive gravid.

Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention, mens De tager Zarator.

Hvis De ammer, må De ikke tage Zarator.

Sikkerheden af Zarator under graviditet og amning er ikke undersøgt.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik og arbejdssikkerhed

Normalt vil denne medicin ikke påvirke Deres evne til at færdes sikkert i trafikken eller betjene maskiner. Men køр ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, hvis medicinen påvirker Dem, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis Deres evne til at bruge disse er påvirket.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Zarator

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ZARATOR

Før De starter behandling, vil Deres læge sætte Dem på en kolesterolfattig diæt, som De skal fortsætte med under behandlingen med Zarator.

Den sædvanlige startdosis af Zarator er 10 mg 1 gang dagligt. Hvis lægen finder det nødvendigt, kan denne dosis øges, indtil De får den dosis, der er behov for. Lægen vil justere dosis med intervaller på 4 uger eller mere. De må højst tage 80 mg Zarator 1 gang dagligt.

Zarator tabletter skal synkes hele med et glas vand og kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden mad. Prøv dog at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Brug altid Zarator nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lægen vil bestemme, hvor længe De skal behandles med Zarator.

Fortæl lægen, hvis De føler, at virkningen af Zarator er for kraftig eller for svag.

Hvis De har taget for mange Zarator

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De har taget flere Zarator tabletter, end der står i her, eller flere end lægen har foreskrevet, og De føler Dem utilpas.

Hvis De har glemt at tage Zarator

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De blot tage den næste dosis som planlagt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zarator

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Zarator kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Følgende bivirkninger er alvorlige. Stop med at tage tabletterne og kontakt straks læge eller skadestue.

Sjældne (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- En alvorlig, allergisk reaktion, som kan medføre hævelse af ansigt, tunge og hals, hvilket kan give åndedrætsbesvær.
- Alvorlig afskalning og hævelse af huden, blærer på huden, især omkring mund og øjne samt på kønsdele ledsaget af feber. Hududslæt med lyserøde-røde pletter eller blærer, især på håndflader og fodsåler.
- Muskelsvaghed, muskelømhed eller muskelsmerter kan, især hvis du samtidig er utilpas eller får høj temperatur, skyldes en unormal nedbrydning af musklerne, som kan være livstruende og medføre nyreproblemer (rabdomyolyse).

Meget sjældne (det sker hos færre end 1 ud af 10.000 patienter):

- Hvis De oplever problemer med uventet eller usædvanlig blødning eller blå mærker, kan det skyldes leverproblemer. Kontakt Deres læge hurtigst muligt.

Andre bivirkninger med Zarator:

Almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- betændelse i næsen, halssmerter, næseblod
- allergiske reaktioner
- forhøjet blodsukker (hvis De har sukkersyge (diabetes), skal De kontrollere blodsukkerniveauet omhyggeligt), forhøjet kreatinkinase i blodet
- hovedpine
- kvalme, forstoppelse, luft i tarmen, fordøjelsesproblemer, diarré
- ledsmerter, muskelsmerter og rygmerter
- blodprøveresultater, der tyder på unormal leverfunktion

Ikke almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- appetitmangel, vægtøgning, lavt blodsukkerniveau (hvis De har diabetes, skal De kontrollere blodsukkerniveauet omhyggeligt)
- mareridt, søvnløshed
- svimmelhed, følelseløshed eller snurren i fingre og tæer, nedsat smertefølelse eller berøringsfølelse, smagsforstyrrelser, hukommelsestab
- uskarpt syn
- ringen for ørene
- opkastning, bøvsen, mavesmerter, betændelse i bugspytkirtlen (viser sig ved voldsomme mavesmerter)
- leverbetændelse
- udslæt, hudkløe, nældefeber, hårtab
- nakkesmerter, muskelsvaghed
- krafteløshed, utilpashed, svaghed, brystmerter, hævede ankler (vand i kroppen), forhøjet temperatur
- hvide blodceller i urinprøver

Sjældne (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- synsforstyrrelser
- uventet blødning eller blå mærker
- ophobning af galde i leveren (kolestase; gulfarvning af huden og det hvide i øjnene)
- seneskader

Meget sjældne (det sker hos færre end 1 ud af 10.000 patienter):

- allergisk reaktion med hvæsende vejrtrækning, trykken for brystet eller brystmerter, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber, mund, tunge eller hals, vejrtrækningsbesvær, kollaps.
- høretab
- brystforstørrelse hos mænd og kvinder

Følgende bivirkninger er set ved behandling med nogle statiner (medicin af samme type som Zarator):

- Seksuelle problemer
- Depression
- Vejrtrækningsproblemer herunder vedvarende hoste og/eller åndenød eller feber.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning under bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Zarator efter den udløbsdato (anv. senest), som står på beholderen og yderkartonen.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Zarator indeholder:

Aktivt stof: atorvastatin.

1 filmovertrukken tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

1 filmovertrukken tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

1 filmovertrukken tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

1 filmovertrukken tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningstørrelser

Udseende

[Udfyldes nationalt]

Pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Markedsføring i Danmark:

[Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

[Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig, Bulgarien, Tjekkiet, Estland, Tyskland, Ungarn, Italien, Letland, Litauen, Polen, Rumænien, Slovakiet, Slovenien	Sortis
Belgien, Cypern, Finland, Grækenland, Irland, Luxembourg, Malta, Holland, Norge, Sverige, Storbritannien	Lipitor
Danmark, Grækenland, Island, Portugal, Spanien	Zarator
Finland	Orbeos
Frankrig	Tahor
Tyskland	Atorvastatin Pfizer, Lipimar
Grækenland	Edovin
Ungarn	Obradon
Italien	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spanien	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Denne indlægsseddel blev sidst revideret [måned år].